

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zevtera **Liofilizado para perfusión intravenosa 500 mg**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de ceftobiprol (como 666,6 mg de medocarilo de ceftobiprol sódico). Tras la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg de ceftobiprol (como 66,7 mg de medocarilo de ceftobiprol sódico).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo compacto o suelto de color entre blanco, amarillento y ligeramente parduzco. El pH de la solución reconstituida está entre 4.5 y 5.5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Neumonía intrahospitalaria (NIH), excluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)
- Neumonía extrahospitalaria (NE)

Deben considerarse las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Zevtera es de 500 mg administrados cada 8 horas mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas. En caso de NE debe considerarse el cambio a un antibiótico oral adecuado tras la finalización de un tratamiento con medocarilo de ceftobiprol sódico por vía intravenosa con una duración mínima de 3 días, dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zevtera en niños menores de 18 años. No se recomienda el uso de Zevtera en niños o adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada, excepto en caso de insuficiencia renal de moderada a grave (ver a continuación y sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, con aclaramiento de creatinina [CL_{CR}] entre 50 y 80 ml/min). La dosis recomendada de Zevtera en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 30 a < 50 ml/min) es de 500 mg administrados cada 12 horas mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas. La dosis recomendada de Zevtera en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{CR} < 30 ml/min) es de 250 mg administrados cada 12 horas mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas. Debido a datos clínicos limitados y a un aumento previsto de la exposición de Zevtera y su metabolito, Zevtera debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Enfermedad renal terminal que precisa diálisis

El medocarilo de ceftobiprol sódico es hemodializable. La dosis recomendada en pacientes con enfermedad renal terminal que precisa o no diálisis intermitente es de 250 mg administrados una vez cada 24 horas.

Pacientes con aclaramiento de creatinina > 150 ml/min

Al iniciar el tratamiento, el facultativo debe evaluar la función renal del paciente a partir del aclaramiento de creatinina expresado en ml/minuto.

En aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina por encima de los valores normales (> 150 ml/min), se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión a 4 horas, basándose en consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como el ceftobiprol sufre una metabolización hepática mínima y se elimina principalmente por los riñones, no se requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

Forma de administración

Zevtera debe reconstituirse y posteriormente diluirse (ver sección 6.6) antes de su administración mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas.

Zevtera puede precipitarse si se mezcla en la misma vía de administración intravenosa con soluciones que contengan calcio. Por esta razón, Zevtera no debe mezclarse ni administrarse en la misma vía de administración intravenosa con soluciones que contengan calcio, excepto solución inyectable de lactato de Ringer compuesta (ver secciones 4.4, 6.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad a los antibacterianos de la clase de la cefalosporina.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de beta- lactámicos (por ejemplo, penicilinas o carbapenemes).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilácticas). Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, debe interrumpirse de inmediato la administración de Zevtera y deben iniciarse medidas de urgencia adecuadas.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá determinarse si el paciente tiene un historial de reacciones de hipersensibilidad graves a Zevtera, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de beta-lactámico. Se debe tener precaución si se administra Zevtera a pacientes con un historial de hipersensibilidad no grave a otros beta-lactámicos.

Dosificación superior a la dosis recomendada

No hay experiencia clínica con dosis de Zevtera superiores a la recomendada de 500 mg cada ocho horas.

Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes

Se han asociado convulsiones al uso de Zevtera. Las convulsiones se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC/convulsivos preexistentes durante el tratamiento con Zevtera. Por lo tanto, se aconseja tener precaución al tratar a estos pacientes.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Se ha notificado colitis asociada a agentes antibacterianos y colitis pseudomembranosa con el uso de Zevtera y su gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe considerarse en pacientes que han sufrido diarrea durante o después de la administración de Zevtera (vea la sección 4.8). Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zevtera y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. Los medicamentos que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

inhiben el peristaltismo no deben administrarse.

Superinfección con organismos no sensibles

El uso de Zevtera puede provocar un sobrecrecimiento de organismos no sensibles, incluidos los hongos. Se deben tomar las medidas adecuadas si aparecen signos de superinfección durante el tratamiento.

Toxicidad renal en animales

Se ha observado toxicidad renal reversible en animales cuando Zevtera se administra a dosis altas y se ha asociado con la precipitación de materiales similares al fármaco en los túbulos distales (ver sección 5.3). Si bien se desconoce la importancia clínica de esta observación, se recomienda corregir la hipovolemia para mantener la normalidad de la diuresis en pacientes que reciben Zevtera.

Precipitación con soluciones que contienen calcio

Zevtera puede precipitarse si se mezcla en la misma vía de administración intravenosa con soluciones que contengan calcio. Por esta razón, Zevtera no debe mezclarse ni administrarse en la misma vía de administración intravenosa con soluciones que contengan calcio, excepto solución inyectable de lactato de Ringer compuesta (ver la sección 6.2).

Limitaciones de los datos clínicos

No hay experiencia con ceftobiprol en el tratamiento de NIH (excepto la NAVM) y la NE en pacientes con resultados positivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con neutropenia, pacientes inmunodeprimidos y pacientes con mielosupresión. Se recomienda precaución al tratar a este tipo de pacientes.

Pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)

No se ha demostrado que Zevtera sea efectivo en el tratamiento de pacientes con NAVM. El tratamiento con Zevtera no debe iniciarse en pacientes con NAVM (ver sección 5.1). Además, se recomienda utilizar con precaución Zevtera en pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) que requieran ventilación posteriormente.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Sensibilidad a las Enterobacteriaceae

El ceftobiprol, al igual que otras cefalosporinas, es propenso a la hidrólisis que pueden producir las *Enterobacteriaceae*, incluyendo varias de las beta-lactamasas de amplio espectro beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEAs), las serin-carbapenemasas y las metalo-betalactamasas de clase B (entre otras). Por tanto, debe tenerse en cuenta la información sobre la prevalencia de *Enterobacteriaceae* que producen BLEAs cuando se escoja Zevtera para el tratamiento (ver sección 5.1).

Interferencia con las pruebas serológicas

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y riesgo potencial de anemia hemolítica

Puede presentarse una prueba de antiglobulina directa con resultado positivo durante el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

tratamiento con una cefalosporina. No se han manifestado signos de anemia hemolítica en estudios clínicos. No obstante, no se puede descartar la posibilidad de aparición de anemia hemolítica asociada al tratamiento con Zevtera. Debe investigarse tal posibilidad en los pacientes que presenten anemia durante o después del tratamiento con Zevtera.

Interferencia potencial con la prueba de creatinina sérica

Se desconoce si el ceftobiprol, de la misma manera que otras cefalosporinas, interfiere con el ensayo del picrato alcalino para la medición de creatinina sérica (reacción de Jaffé), lo cual puede dar lugar a valores altos erróneos de creatinina. Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda la utilización de un método enzimático de medición de la creatinina sérica.

Interferencia potencial con la prueba de glucosa en orina

Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda la utilización de un método enzimático de medición de la glucosuria, debido a su interferencia potencial con las pruebas que utilizan la técnica de reducción de cobre.

Este medicamento contiene, aproximadamente, 1,3 mmol (29 mg) de sodio por dosis. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han realizado estudios *in vitro* para investigar interacciones potenciales a nivel de enzimas CYP y transportadores. Sin embargo, dado que las concentraciones de ceftobiprol utilizadas en estos estudios estaban limitadas por la solubilidad, no se puede descartar el potencial de interacciones farmacológicas con CYP.

Estudios *in vitro* mostraron que ceftobiprol inhibe OATP1B1 y OATP1B3 con IC₅₀s de 67,6 µm y 44,1 µm, respectivamente. Zevtera podría aumentar las concentraciones de fármacos eliminados por OATP1B1 y OATP1B3, como estatinas (pitavastatina, pravastatina y rosuvastatina), gliburida y bosentán.

No se han realizado estudios de interacciones. Se recomienda tener precaución al administrar Zevtera de manera conjunta con fármacos con índice terapéutico estrecho.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios suficientes y bien controlados de Zevtera en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Al no disponerse de datos sobre embarazos en humanos expuestos, Zevtera no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

Lactancia

Estudios en animales han mostrado la excreción de ceftobiprol/metabolitos en la leche a concentraciones bajas. Se desconoce si ceftobiprol se excreta en la leche materna. No se puede descartar el riesgo de diarrea e infección fúngica de las membranas mucosas en el lactante. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de sensibilización. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Zevtera tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos del medicamento de ceftobiprol sobre la fertilidad en humanos. Los estudios del medicamento de ceftobiprol realizados con animales no indican efectos dañinos respecto a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, como el mareo es una reacción adversa frecuente, no se recomienda conducir ni utilizar maquinaria peligrosa mientras se toma Zevtera.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos terapéuticos, 1.668 sujetos han recibido Zevtera. Dentro de estos ensayos había un total de 1.239 sujetos (696 sujetos con neumonía extrahospitalaria y nosocomial y 543 sujetos con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos [complicated skin and soft tissue infections, cSSTI]) que recibieron 500 mg tres veces al día, 389 sujetos (cSSTI) que recibieron 500 mg dos veces al día y 40 sujetos (cSSTI) que recibieron 750 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Zevtera fueron náuseas, vómitos, diarrea, reacciones en el sitio de perfusión, hipersensibilidad (incluso urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad al medicamento) y disgeusia.

Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia, pero más graves, son: trombocitopenia, agranulocitosis, anafilaxia, *Clostridium difficile*, colitis, convulsiones, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) e insuficiencia renal.

Lista tabulada de reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron durante el tratamiento y el seguimiento, de acuerdo con estas frecuencias: 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):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

Reacciones adversas en estudios clínicos y en informes posteriores a la comercialización

| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia: acontecimientos adversos |
|--|--|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Frecuentes: Infección fúngica (incluyendo infecciones fúngicas vulvovaginales, orales y cutáneas) Poco frecuentes: colitis por <i>Clostridium difficile</i> ** |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Poco frecuentes: Eosinofilia ***, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia Frecuencia no conocida: Agranulocitosis* |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | Frecuentes: Hipersensibilidad (incluso urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad al medicamento) Poco frecuentes: Anafilaxia** |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Frecuentes: Hiponatremia Poco frecuentes: Hipopotasemia |
| Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia: acontecimientos adversos |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia *** Frecuencia no conocida: Convulsiones ** |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Poco frecuentes: Disnea, dolor faringolaríngeo ***, asma |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas (incluso AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina) |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Frecuentes: Erupción cutánea (incluyendo erupción macular, papular, maculo-papular y generalizada), prurito. |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Poco frecuentes: Espasmos musculares *** |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | Poco frecuentes: Insuficiencia renal |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Frecuentes: Reacciones en el sitio de perfusión Poco frecuentes: Edema periférico |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | Poco frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucemia Frecuencia no conocida: Prueba de Coombs directa positiva (ver sección 4.4) |
| <p>* Según informes posteriores a la comercialización. Dado que estas reacciones proceden de informes espontáneos posteriores a la comercialización, no es posible estimar su frecuencia con fiabilidad; por tanto, se clasifican como de frecuencia no conocida.</p> <p>** Ver sección 4.4.</p> <p>*** Observado solo en estudios de cSSTI.</p> | |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones .

4.9 Sobredosis

No se dispone de información con respecto a la sobredosis de Zevtera en humanos. La dosis diaria total más alta administrada en ensayos de fase I fue de 3 g (1 g cada 8 horas). En caso de sobredosis, esta deberá tratarse sintómicamente. Las concentraciones plasmáticas de ceftobiprol pueden reducirse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otras cefalosporinas **y penemes**, código ATC: J01DI01

Mecanismo de acción

El ceftobiprol ejerce su actividad bactericida a través de la unión a proteínas de unión a penicilina (PBPs) importantes en especies sensibles. En las bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), el ceftobiprol se une a PBP2a. El ceftobiprol ha mostrado actividad *in vitro* contra cepas con el homólogo a *mecA* divergente (*mecC* o *mecALGA251*). El ceftobiprol también se une a PBP2b en *Streptococcus pneumoniae* (intermedio con penicilina), PBP2x en *S. pneumoniae* (resistente a penicilina) y PBP5 en *Enterococcus faecalis*.

Mecanismos de resistencia

El ceftobiprol es inactivo contra cepas de *Enterobacteriaceae* que expresan beta-lactamasas de clase A de Ambler, especialmente beta-lactamasas de amplio espectro TEM, SHV y CTX-M y las carbapenemasas de tipo KPC, las beta-lactamasas de clase B de Ambler y las beta-lactamasas de clase D de Ambler, especialmente las variantes BLEA y las carbapenemasas (OXA-48). El ceftobiprol también es inactivo contra cepas que tienen altos niveles de expresión de beta-lactamasas de clase C de Ambler.

El ceftobiprol es inactivo contra cepas de *P. aeruginosa* que expresan enzimas que pertenecen a la clase A de Ambler (por ejemplo, PSE-1), a la clase B de Ambler (por ejemplo, IMP-1, VIM-1, VIM-2) y a la clase D de Ambler (por ejemplo, OXA-10). Es también inactivo contra aislados que han adquirido mutaciones en genes reguladores generando niveles de expresión desreprimidos de la beta-lactamasa cromosómica de clase C de Ambler, o la sobreexpresión de la bomba de flujo Mex XY.

El ceftobiprol es inactivo contra cepas de *Acinetobacter* spp. que expresan enzimas que pertenecen a la clase A de Ambler (por ejemplo, VEB-1), a la clase B de Ambler (por ejemplo, IMP-1, IMP-4), a la clase D de Ambler (por ejemplo, OXA-25, OXA-26) o tienen niveles de expresión desreprimidos de la beta-lactamasa cromosómica de clase C de Ambler.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

Sensibilidad a los puntos de corte

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fijados por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) son los siguientes:

| Microorganismo | Puntos de corte de la CMI (mg/l) | |
|---|----------------------------------|---------------------|
| | Sensible (\leq S) | Resistente (R $>$) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo SARM) | 2 | 2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,5 | 0,5 |
| Enterobacteriaceae | 0,25 | 0,25 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | IE ^a | IE ^a |
| Puntos de corte no relacionados con especies específicas ^b | 4 | 4 |

^a Evidencias insuficientes (insufficient evidence, IE).
^b Basado en datos PK/PD de microorganismos Gram-negativos.

Relación PK/PD

Al igual que sucede con otros agentes antimicrobianos beta-lactámicos, el porcentaje de tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del organismo infectado superior al intervalo de dosificación (%T > CMI) ha demostrado ser el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia del ceftobiprol.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos para los patógenos siguientes en pacientes con NAVM (sin incluir NIH) y NE que eran sensibles al ceftobiprol *in vitro*.

Staphylococcus aureus (incluyendo MRSA) *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo MDRSP] *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae*

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos, aunque estudios *in vitro* indican que con frecuencia serían sensibles al ceftobiprol en ausencia de un mecanismo de resistencia adquirido:

Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Pseudomonas spp.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

Serratia spp.

Los datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftobiprol:

Chlamydophila (Chlamydia)
pneumoniae Complejo
Burkholderia cepacia
Mycoplasma pneumoniae
Micobacterias
Nocardia spp
Stenotrophomonas maltophilia

Datos de estudios clínicos

Neumonía nosocomial

Zevtera demostró ser eficaz en un estudio de fase 3 aleatorizado y controlado adecuadamente en pacientes con NIH. No se pudo demostrar ausencia de inferioridad entre Zevtera y el grupo comparador en pacientes con NAVM (es decir, pacientes que desarrollaron neumonía > 48 horas después del inicio de la ventilación). En los pacientes con NAVM, los porcentajes de curación clínica en pacientes tratados con Zevtera fueron del 37,7% en el grupo de Zevtera (20 de 53 pacientes) en comparación con el 55,9% en el grupo de ceftazidima más linezolid (33 de 59 pacientes). Ver también las secciones 4.1 y 4.4.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Concentraciones plasmáticas

La media de los parámetros farmacocinéticos de Zevtera en adultos para una dosis única de 500 mg administrados mediante perfusión durante 2 horas y para dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas mediante perfusión durante un periodo de 2 horas se resumen en la Tabla 1. Las características farmacocinéticas fueron similares entre las administraciones de dosis únicas y las múltiples.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

(Desviación típica) media de los parámetros farmacocinéticos de Zevtera en adultos

| Parámetros | Dosis única de 500 mg administrados mediante perfusión de 120 minutos | Dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas mediante perfusiones de 120 minutos |
|-------------------------|---|--|
| $C_{\text{máx}}$ (g/ml) | 29,2 (5,52) | 33,0 (4,83) |
| AUC_{∞} (g h/ml) | 90,0 (12,4) | 102 (11,9) |
| $t_{1/2}$ (horas) | 3,1 (0,3) | 3,3 (0,3) |
| CL (ml/min) | 4,89 (0,69) | 4,98 (0,58) |

Distribución

El ceftobiprol se une mínimamente (16 %) a las proteínas plasmáticas y su unión es independiente de la concentración. El volumen de distribución en estado estacionario del ceftobiprol (18 litros) se aproxima al volumen de líquido extracelular en humanos.

Metabolismo

La sustancia activa de Zevtera es el medocarilo de ceftobiprol sódico, que es el profármaco de la fracción activa ceftobiprol. La conversión del profármaco medocarilo de ceftobiprol sódico a la fracción activa ceftobiprol se produce rápidamente y está mediada por esterasas plasmáticas inespecíficas. **Las concentraciones** del profármaco son insignificantes y solo pueden medirse en plasma y en orina durante la perfusión. El metabolito resultante de la división del profármaco es el diacetil, que es un compuesto humano endógeno.

El ceftobiprol experimenta un metabolismo mínimo al transformarse en el metabolito de anillo abierto, el cual es inactivo microbiológicamente. La exposición sistémica del metabolito de anillo abierto fue considerablemente menor que la de ceftobiprol y representaba aproximadamente el 4 % de la exposición del compuesto original en sujetos con función renal normal.

Estudios *in vitro* mostraron que ceftobiprol es un inhibidor de los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3, pero no es un inhibidor de PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Ceftobiprol es potencialmente un sustrato débil de los transportadores de células de los túbulos renales de captación OAT1 y OCT2.

La unión a proteínas de ceftobiprol es baja (16 %) y no es un inhibidor o sustrato de PgP. El potencial de interacción de ceftobiprol con otros fármacos es mínimo, ya que solo se metaboliza una pequeña fracción de ceftobiprol. Por tanto, no se esperan interacciones farmacológicas relevantes (ver sección 4.5).

Dado que el ceftobiprol no sufre secreción tubular y sólo se reabsorbe una parte, no se esperan interacciones farmacológicas de tipo renal.

Eliminación

El ceftobiprol se elimina fundamentalmente inalterado mediante excreción renal, con una semivida de aproximadamente 3 horas. El principal mecanismo responsable de la eliminación es la filtración glomerular, con algo de reabsorción activa. Después de la administración de una dosis única en humanos, aproximadamente el 89 % de la dosis administrada se recupera en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

orina como ceftobiprol activo (83 %), el metabolito de anillo abierto (5 %) y medocarilo de ceftobiprol (<1%).

Linealidad/No linealidad

El ceftobiprol presenta una farmacocinética lineal e independiente del tiempo. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de Zevtera se incrementan en proporción a la dosis en un rango de 125 mg a 1 g. Las concentraciones de principio activo en estado estacionario se alcanzan el primer día de administración; no se produce ninguna acumulación apreciable en la administración cada 8 horas en sujetos con función renal normal.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

De manera similar a otros agentes antimicrobianos beta-lactámicos, el momento en que la concentración plasmática de Zevtera supera a la concentración mínima inhibitoria del organismo infectante (%T>CMI) ha demostrado correlacionarse mejor con la eficacia en estudios de farmacocinética/farmacodinámica clínicos y preclínicos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La estimación del aclaramiento de creatinina debe basarse en la fórmula de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real. Durante el tratamiento con ceftobiprol se recomienda la utilización de un método enzimático de medición de la creatinina sérica (ver sección 4.4).

La farmacocinética de ceftobiprol es similar en voluntarios sanos y en sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{CR} de 50 a 80 ml/min). El área bajo la curva (AUC) de ceftobiprol fue 2,5 y 3,3 veces superior en sujetos con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} de 30 a <50 ml/min) y grave (CL_{CR} <30 ml/min), respectivamente, que en sujetos sanos con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2).

Enfermedad renal terminal que precisa diálisis

Las AUCs de ceftobiprol y del metabolito de anillo abierto inactivo microbiológicamente aumentan considerablemente en pacientes con enfermedad renal terminal que precisa hemodiálisis en comparación con sujetos sanos. En un estudio en el que seis sujetos con enfermedad renal terminal con hemodiálisis recibieron una dosis única de 250 mg de Zevtera mediante perfusión intravenosa, el ceftobiprol demostró ser hemodializable con una tasa de extracción de 0,7 (ver sección 4.2).

Pacientes con aclaramiento de creatinina >150 ml/min

El aclaramiento sistémico de ceftobiprol (CL_{SS}) fue un 40 % superior en sujetos con un CL_{CR} > 150 ml/min en comparación con sujetos con función renal normal (CL_{CR} = 80-150 ml/min). El volumen de distribución fue un 30 % mayor. En esta población, basándose en consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la farmacocinética del ceftobiprol en pacientes con insuficiencia hepática. Como el ceftobiprol sufre una metabolización hepática mínima y se elimina fundamentalmente inalterado en la orina, no se espera que la insuficiencia hepática afecte al aclaramiento de Zevtera (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la edad como parámetro independiente no tiene efecto sobre la farmacocinética del ceftobiprol. No se considera necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal normal (ver sección 4.2).

Sexo

La exposición sistémica a ceftobiprol fue superior en mujeres que en hombres (21 % para la $C_{\text{máx}}$ y 15 % para el AUC); sin embargo, $\%T > CMI$ fue similar en ambos sexos. Por lo tanto, no se consideran necesarios ajustes de dosis basados en el sexo.

Raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales (incluyendo grupos de caucásicos, pacientes de raza negra y otros) y un estudio de farmacocinética específico en sujetos japoneses sanos no mostraron efectos de la raza sobre la farmacocinética del ceftobiprol. Por lo tanto, no se consideran necesarios ajustes de dosis basados en la raza.

Peso corporal

Se realizó un estudio en sujetos con obesidad mórbida. No se requieren ajustes de dosis basados en el peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado toxicidad renal reversible en los túbulos distales debido a la precipitación de materiales similares al fármaco a dosis altas solo en animales pequeños como ratas y títis y después de la administración en bolo. Se ha observado ausencia de toxicidad renal en animales a concentraciones urinarias hasta 12 veces superiores a las observadas en humanos a la dosis terapéutica. Se han observado convulsiones tras dosis únicas y múltiples en exposiciones seis veces superiores o más a la exposición humana, basándose en la $C_{\text{máx}}$.

Se observó irritación en el sitio de la perfusión que provocó la formación de trombos en animales pequeños (ratas y títis), pero no en perros. En estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, a dosis tóxicas para la madre disminuyó el tamaño de la camada y la supervivencia hasta 4 días después del parto. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

(De acuerdo a fórmula autorizada en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

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

Este medicamento no debe mezclarse ni administrarse de manera simultánea con soluciones que contengan calcio (excepto solución inyectable de lactato sódico compuesta). Ver secciones 4.2, 4.4, 6.6.

Este medicamento no debe administrarse de manera simultánea mediante conexión en Y con: Aciclovir sódico, sulfato de amikacina, hidrocloreuro de amiodarona, anfotericina B (coloidal), gluconato de calcio, acetato de caspofungina, ciprofloxacino, besilato de cisatracurio, diazepam, hidrocloreuro de diltiazem, hidrocloreuro de difenhidramina, hidrocloreuro de dobutamina, hidrocloreuro de dopamina, esomeprazol sódico, famotidina, filgrastim, sulfato de gentamicina, lactato de haloperidol, hidrocloreuro de hidromorfona, hidrocloreuro de hidroxicina, insulina humana estándar, insulina lispro, hidrocloreuro de labetalol, levofloxacino, hidrocloreuro de lidocaína, sulfato de magnesio, hidrocloreuro de meperidina, hidrocloreuro de metoclopramida, hidrocloreuro de midazolam, lactato de milrinona, sulfato de morfina, hidrocloreuro de moxifloxacino, hidrocloreuro de ondansetrón, pantoprazol sódico, fosfatos de potasio, hidrocloreuro de prometazina, hidrocloreuro de remifentanilo, fosfatos de sodio y sulfato de tobramicina.

6.3 Periodo de validez

Vial con polvo liofilizado: 3 años

Tras la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la **solución reconstituida** (50 mg/ml) durante 1 hora a 25 °C y hasta 24 horas a 2 °C–8 °C.

Tras la dilución

Los datos de estabilidad química y física durante el uso son compatibles con los tiempos totales de reconstitución y perfusión (2,67 mg/ml) descritos en la siguiente tabla:

Tiempo total en que deben completarse la reconstitución y la perfusión (incluido un período de infusión de dos horas, ver Sección 4.2)

| Diluyente de la solución de perfusión | Soluciones de perfusión conservadas a 25 °C | Soluciones de perfusión conservadas a | | |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|-----|---|
| | | 2 | C-8 | C |
| | | | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

| | | | (refrigeración ne vera) |
|--|----------------------|-------------------------|---|
| | Protegidas de la luz | NO protegidas de la luz | Protegidas de la luz |
| Solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico (solución salina) | 24 horas | 8 horas | 96 horas |
| Solución inyectable de 50 mg/ml (5 %) de glucosa | 12 horas | 8 horas | 96 horas |
| Solución inyectable de lactato sódico compuesta | 24 horas | 8 horas | No refrigerar o congelar |

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de conservación durante el uso y las condiciones antes de este serán responsabilidad del usuario.

Las soluciones reconstituidas y de perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz solar directa.

Si la solución de perfusión se conserva en refrigeración ~~la nevera~~, deberá llevarse a temperatura ambiente antes de su administración. No es necesario proteger de la luz la solución de perfusión durante la administración.

La solución de perfusión debe prepararse y utilizarse como se define en la sección 6.6.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración ~~nevera~~ (entre 2 C y 8 C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para obtener información acerca de las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y/o diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 20 ml de vidrio transparente de tipo I con cierre gris de elastómero de bromobutilo y sello de aluminio con tapón de plástico azul a presión.

Tamaño del envase: X ~~40~~ viales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los viales son de un solo uso.

Antes de la perfusión, Zevtera debe reconstituirse y a continuación diluirse.

Paso 1. Reconstitución

Añadir al vial 10 ml de agua para preparaciones inyectables o solución glucosada de 50 mg/ml (5%). Agitar enérgicamente el vial hasta la disolución completa, que en algunos casos puede tardar hasta 10 minutos. El volumen del concentrado resultante es de aproximadamente 10,6 ml. Debe permitirse la disipación de la espuma y la solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para asegurar

que el producto está en disolución y ausente de partículas. El concentrado reconstituido contiene 50 mg/ml de ceftobiprol y debe diluirse más antes de su administración. Se recomienda que la solución reconstituida se diluya inmediatamente. No obstante, si esto no es posible, la solución reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente hasta una hora, o en ~~nevera~~ **refrigeración** hasta 24 horas.

Paso 2. Dilución

Preparación de la dosis de 500 mg de la solución para perfusión de Zevtera.

Los 10 ml de solución reconstituida deben extraerse del vial e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) con 250 ml de solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg/ml (0,9 %), solución de glucosa inyectable de 50 mg/ml (5 %) o solución inyectable de lactato sódico compuesta. La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5- 10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma. Debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 500 mg de Zevtera.

Preparación de la dosis de 250 mg de la solución para perfusión de Zevtera para pacientes con insuficiencia renal grave

Los 5 ml de solución reconstituida deben extraerse del vial e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) con 125 ml de solución de cloruro de sodio inyectable de 9 mg/ml (0,9 %), solución glucosada inyectable de 50 mg/ml (5 %) o solución inyectable de lactato sódico compuesta. La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5-10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma. Debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 250 mg de Zevtera.

La solución para perfusión debe ser entre transparente y ligeramente opalescente y de color amarillento. Antes de la administración, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas y desecharse si se observan partículas visibles.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEVTERA LIOFILIZADO PARA PERFUSIÓN
INTRAVENOSA 500 mg**

En la sección 6.3. se ofrece información detallada acerca del tiempo en que deben completarse la reconstitución, dilución e perfusión.

Eliminación

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.