

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zevtera, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg ceftobiprołu (w postaci 666,6 mg ceftobiprołu medokarylu sodowego). Po rozpuszczeniu 1 ml koncentratu zawiera 50 mg ceftobiprołu (w postaci 66,7 mg ceftobiprołu medokarylu sodowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera około 1,3 mmol (29 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, żółtawy lub lekko brązowy, krążek lub pokruszony krążek sprasowanego proszku lub proszek.

Wartość pH rozpuszczonego roztworu wynosi od 4,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zevtera jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u osób dorosłych (patrz punkty 4.4, 5.1):

- Szpitalne zapalenie płuc (ang. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), z wyjątkiem respiratorowego zapalenia płuc (ang. *ventilator-associated pneumonia*, VAP)
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. *community-acquired pneumonia*, CAP)

Należy brać pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Zevtera wynosi 500 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej dwie godziny co osiem godzin. W przypadku CAP, zmianę leczenia na odpowiedni antybiotyk doustny można rozważyć po ukończeniu co najmniej 3 dni leczenia solą sodową medokarylu ceftobiprołu w infuzji dożylniej, zależnie od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Zevtera u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zevtera u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz poniżej i punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny [CL_{CR}] od 50 do 80 ml/min), nie jest konieczna zmiana dawki produktu leczniczego. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 30 do < 50 ml/min), zalecana dawka produktu leczniczego Zevtera wynosi 500 mg, podawana co 12 godzin, w trwającej 2 godziny infuzji dożylniej. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} < 30 ml/min), zalecana dawka produktu leczniczego Zevtera wynosi 250 mg, podawana co 12 godzin, w trwającej 2 godziny infuzji dożylniej. W związku z ograniczonymi danymi klinicznymi i przewidywaną większą ekspozycją na produkt Zevtera i jego metabolit, produkt Zevtera należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci wymagający dializy

Ceftobiprolu medokaryl sodowy jest usuwany podczas hemodializy. Zalecana dawka u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek z powtarzaną hemodializą lub bez powtarzanej hemodializy wynosi 250 mg co 24 godziny.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny > 150 ml/min

Na początku leczenia lekarz zlecający leczenie powinien ocenić czynności nerek pacjenta na podstawie klirensu kreatyniny wyrażonego w ml/min.

U pacjentów z ponadprzeciętnym klirensiem kreatyniny (> 150 ml/min), na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, zaleca się wydłużenie czasu infuzji do 4 godzin (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pomimo, że ceftobiprol podlega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu i jest eliminowany głównie przez nerki, nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zevtera musi zostać rozpuszczony, a następnie dodatkowo rozcieńczony (patrz punkt 6.6), przed podaniem go w infuzji dożylniej w ciągu dwóch godzin.

Jeśli produkt leczniczy Zevtera został zmieszany w tej samej linii dożylniej z roztworami zawierającymi wapń, może pojawić się osad. Dlatego nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie w tej samej linii dożylniej produktu leczniczego Zevtera i roztworów zawierających wapń, z wyjątkiem roztworu mleczanu Ringera do wstrzykiwań (patrz punkty 4.4, 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na antybiotyki należące do grupy cefalosporyn.

Bezpośrednia i ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) na jakikolwiek inny lek z grupy antybiotyków beta-laktamowych (np. penicyliny lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i czasami zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Zevtera i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta wystąpiły wcześniej ciężkie reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Zevtera, inne cefalosporyny lub na inny typ leku beta-laktamowego. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zevtera u pacjentów z łagodnymi reakcjami nadwrażliwości na inne leki beta-laktamowe.

Dawkowanie powyżej zalecanego zakresu dawkowania

Nie ma doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania dawek produktu leczniczego Zevtera większych niż zalecana dawka 500 mg, podawana co osiem godzin.

Pacjenci z istniejącymi wcześniej zaburzeniami drgawkowymi

Napady drgawkowe wiążą się ze stosowaniem produktu leczniczego Zevtera. Napady drgawkowe podczas leczenia produktem leczniczym Zevtera występowały najczęściej u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami OUN/drgawkowymi. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia takich pacjentów.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridoides difficile*

Zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy związanego z antybiotykiem i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy występujące podczas stosowania produktu leczniczego Zevtera, które mogą mieć nasilenie od łagodnych po zagrażające życiu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z biegunką występującą podczas podawania lub po podaniu produktu leczniczego Zevtera (patrz punkt 4.8). Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zevtera i rozważyć podawanie swoistego leku przeciwko *Clostridoides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Nadkażenie niewrażliwymi drobnoustrojami chorobotwórczymi

Stosowanie produktu leczniczego Zevtera może powodować nadmierne namnażanie niewrażliwych drobnoustrojów chorobotwórczych, w tym grzybów.

Jeśli podczas leczenia wystąpią dowody nadkażenia, należy podjąć odpowiednie środki.

Toksyczne działanie na nerki u zwierząt

U zwierząt po podaniu dużych dawek produktu leczniczego Zevtera obserwowano odwracalne działanie toksyczne na nerki, któremu towarzyszyło odkładanie się materiału podobnego do leku w dystalnych kanalikach nerkowych (patrz punkt 5.3). Pomimo, że kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane, zaleca się skorygowanie hipowolemii w celu utrzymania prawidłowej objętości moczu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zevtera.

Osad podczas stosowania z roztworami zawierającymi wapń

Jeśli produkt leczniczy Zevtera został zmieszany w tej samej linii dożylniej z roztworami zawierającymi wapń, może pojawić się osad. Dlatego nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie w tej samej linii dożylniej produktu leczniczego Zevtera i roztworów zawierających wapń, z wyjątkiem roztworu mleczanu Ringera do wstrzykiwań (patrz punkt 6.2).

Ograniczenia danych klinicznych

Nie ma doświadczenia w zakresie stosowania ceftobiprolu w leczeniu HAP (z wyłączeniem VAP) i CAP u pacjentów z zakażeniem HIV, pacjentów z neutropenią, pacjentów z obniżonym poziomem odporności i pacjentów z mielosupresją. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia takich pacjentów.

Pacjenci z zapaleniem płuc związanym z mechaniczną wentylacją płuc (VAP)

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Zevtera w leczeniu pacjentów z VAP. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zevtera u pacjentów z VAP (patrz punkt 5.1). Ponadto na podstawie analizy post-hoc wykazującej trend na korzyść ceftobiprolu, zaleca się, aby u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc (HAP), którzy następnie wymagają mechanicznej wentylacji płuc, zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Zevtera.

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

Podatność na *Enterobacteriaceae*

Podobnie jak inne cefalosporyny, ceftobiprol jest podatny na hydrolizę, która może być powodowana przez *Enterobacteriaceae*, w tym między innymi na wiele beta-laktamaz o rozszerzonym-spektrum (ang. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), karbapenemaz serynowych, metalo-beta-laktamaz klasy B. Dlatego podczas wybierania do leczenia produktu leczniczego Zevtera należy brać pod uwagę informacje o częstości występowania *Enterobacteriaceae* produkujących beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) (patrz punkt 5.1).

Zakłócenia wyników testów serologicznych

Bezpośredni odczyn antyglobulinowy (odczyn Coombsa) serokonwersji i potencjalnego ryzyka niedokrwistości hemolitycznej

Podczas leczenia cefalosporyną może pojawić się dodatni bezpośredni odczyn antyglobulinowy. Podczas badań klinicznych nie stwierdzono przypadków niedokrwistości hemolitycznej. Jednak nie można wykluczyć prawdopodobieństwa niedokrwistości hemolitycznej w związku z leczeniem produktem leczniczym Zevtera. Pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła w trakcie leczenia lub po leczeniu produktem leczniczym Zevtera, należy zbadać w zakresie takiego prawdopodobieństwa.

Potencjalne zakłócenia oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy

Nie wiadomo, czy ceftobiprol, podobnie jak niektóre inne cefalosporyny, zakłóca test z użyciem alkalicznego pikrynianu (sól kwasu pikrynowego) do pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy (reakcja Jaffégo), co może prowadzić do błędnie zawyżonych wyników kreatyniny. Podczas leczenia produktem leczniczym Zevtera zaleca się stosowanie metody enzymatycznej do pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy.

Potencjalne zakłócenia oznaczania glukozy w moczu

W związku z możliwymi zakłóceniami badań z użyciem metody redukcji miedzi, podczas leczenia produktem leczniczym Zevtera zaleca się stosowanie metody enzymatycznej do wykrywania cukromoczu.

Ten produkt leczniczy zawiera około 1,3 mmol (29 mg) sodu na dawkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prowadzono badania *in vitro* w celu zbadania potencjalnych interakcji na poziomie enzymów CYP. Niemniej, w związku z ograniczeniem stężeń ceftobiprolu stosowanych w tych badaniach przez zakres rozpuszczalności, nie można wykluczyć potencjalnych interakcji na poziomie enzymów CYP z lekiem.

Badania *in vitro* wykazały, że ceftobiprol hamuje aktywność OATP1B1 i OATP1B3 odpowiednio z wartością IC₅₀ wynoszącą 67,6 µM i 44,1 µM. Produkt Zevtera może zwiększać stężenie leków eliminowanych przez OATP1B1 i OATP1B3, takich jak statyny (pitawastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna), gliburyd i bozentan.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań klinicznych interakcji. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Zevtera z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych produktu leczniczego Zevtera u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Ponieważ brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zevtera u kobiet w ciąży, produktu nie należy stosować w okresie ciąży o ile nie jest to absolutnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie ceftobiproflu/metabolitów w małych stężeniach do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy ceftobiproflu przenika do mleka ludzkiego i nie można wykluczyć ryzyka biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych u dziecka karmionego piersią. Należy również brać pod uwagę możliwość uczulenia. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Zevtera biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu medokarilu ceftobiproflu na płodność u ludzi. Badania medokarilu ceftobiproflu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednak, ponieważ zawroty głowy są częstymi działaniami niepożądanymi, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Zevtera.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych 1 668 uczestników otrzymało produkt leczniczy Zevtera. Podczas tych badań łącznie 1 239 uczestników (696 uczestników z pozaszpitalnym zapaleniem płuc i szpitalnym zapaleniem płuc oraz 543 uczestników z powikłanymi zakażeniami skóry i tkanek miękkich [cSSTI]) otrzymywało dawkę 500 mg trzy razy na dobę, 389 uczestników (cSSTI) otrzymywało dawkę 500 mg dwa razy na dobę i 40 uczestników (cSSTI) otrzymywało dawkę 750 mg dwa razy na dobę.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Zevtera były nudności, wymioty, biegunka, reakcje w miejscu podania infuzji, nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka ze świądem i nadwrażliwość na lek) oraz zaburzenia smaku.

Rzadziej zgłaszane lecz poważniejsze działania niepożądane to: małopłytkowość, agranulocytoza, reakcja anafilaktyczna, *Clostridoides difficile*, zapalenie okrężnicy, drgawki, pobudzenie (w tym lęk, napady paniki i koszmary senne) oraz niewydolność nerek.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia i obserwacji zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością odpowiadającą: bardzo często (1/10), często (1/100 do <1/10); niezbyt często (1/1 000 do <1/100), rzadko (1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych i zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Często: Zakażenie grzybicze (w tym zakażenia grzybicze sromu i pochwy, jamy ustnej i skóry) Niezbyt często: Zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>Clostridoides difficile</i> (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Niezbyt często: Eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytoza, małopłytkowość Nieznana: Agranulocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często: Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, wysypka ze świądem i nadwrażliwość na lek) Niezbyt często: Reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często: Hiponatremia Niezbyt często: Hipokaliemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często: Bezsenność, pobudzenie (w tym lęk, napady paniki i koszmary senne)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często: Zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, senność Niezbyt często: Drgawki (w tym napad padaczkowy, padaczka, uogólnione napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna, mioklonie, zjawiska padaczkopodobne i stan padaczkowy)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Niezbyt często: Dusznosc, ból gardła i krtani, astma
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często: Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, niestrawność
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w tym AspAT, AlAT, LDH i fosfatazy alkalicznej)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często: Wysypka (w tym plamkowa, plamkowo-grudkowa i uogólniona), świąd
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Niezbyt często: Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często: Niewydolność nerek (w tym potencjalne interakcje z lekami nefrotoksycznymi)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często: Reakcje w miejscu podania infuzji Niezbyt często: Obrzęk obwodowy
<i>Badania diagnostyczne</i>	Niezbyt często: Zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi Nieznana: Dodatni odczyn Coombsa

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu produktu leczniczego Zevtera u ludzi. Największa łączna dawka dobową podana podczas badań I fazy wynosiła 3 g (1 g co 8 godzin). Jeśli nastąpi przedawkowanie, należy podjąć leczenie objawowe. Stężenie ceftobiprołu w osoczu można zmniejszyć za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne cefalosporyny, kod ATC: J01DI01

Mechanizm działania

Ceftobiprol wykazuje działanie bakteriobójcze poprzez wiązanie się z ważnymi białkami wiążącymi penicyliny (ang. *penicillin-binding proteins*, PBP) u wrażliwych gatunków. W szczepach bakterii Gram-dodatnich, w tym w metycylinoopornym *Staphylococcus aureus* (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), ceftobiprol wiąże się z białkami PBP2a. W badaniu *in vitro* ceftobiprol wykazywał aktywność przeciwko szczepom z rozbieżnym homologiem *mecA* (*mecC* lub *mecALGA251*). Ponadto ceftobiprol wiąże się z białkami PBP2b *Streptococcus pneumoniae* (średnio wrażliwy na penicyliny), z białkami PBP2x *S. pneumoniae* (oporny na penicylinę) i z białkami PBP5 *Enterococcus faecalis*.

Mechanizm oporności

Ceftobiprol nie jest aktywny wobec szczepów *Enterobacteriaceae*, z ekspresją β -laktamaz klasy A wg klasyfikacji Amblera, szczególnie produkujących β -laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL) TEM, SHV i CTX-M i karbapenemazy typu KPC-, β -laktamazy klasy B wg klasyfikacji Amblera i β -laktamazy klasy D wg klasyfikacji Amblera, szczególnie warianty ESBL i karbapenemazy (OXA-48). Ceftobiprol nie jest również aktywny wobec szczepów o wysokim poziomie ekspresji β -laktamaz klasy C wg klasyfikacji Amblera.

Ceftobiprol nie jest aktywny wobec szczepów *P. aeruginosa* z ekspresją enzymów należących do klasy A wg klasyfikacji Amblera (np. PSE-1), do klasy B wg klasyfikacji Amblera (np. IMP-1, VIM-1, VIM-2) i do klasy D wg klasyfikacji Amblera (np. OXA-10). Ponadto nie jest aktywny wobec izolatów z nabytymi mutacjami w genach regulacyjnych prowadzących do obniżonych poziomów ekspresji chromosomalnej β -laktamazy klasy C wg klasyfikacji Amblera lub z nadekspresją pompy efluksowej Mex XY.

Ceftobiprol nie jest aktywny wobec szczepów *Acinetobacter* spp. z ekspresją enzymów należących do klasy A wg klasyfikacji Amblera (np. VEB-1), do klasy B wg klasyfikacji Amblera (np. IMP-1, IMP-4) do klasy D wg klasyfikacji Amblera (np. OXA-25, OXA-26) lub szczepów z podwyższonymi poziomami ekspresji chromosomalnej β -laktamazy klasy C wg klasyfikacji Amblera.

Wartości graniczne badań lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) są następujące:

Drobnoustrój chorobotwórczy	Wartości graniczne MIC (mg/ml)	
	Wrażliwy ($\leq S$)	Oporny ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (w tym MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a
Nieswoista dla gatunku wartość graniczna ^b	4	4

^a Niewystarczające potwierdzenie.
^b Na podstawie docelowych PK/PD dla drobnoustrojów Gram-ujemnych.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, wykazano, że procentowy czas powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla zakażającego drobnoustroju w okresie pomiędzy dawkowaniem ($\%T > MIC$) jest parametrem, który najlepiej koreluje ze skutecznością ceftobiprolu.

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom chorobotwórczym

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym u pacjentów z HAP (z pominięciem VAP) i CAP, które były wrażliwe na ceftobiprol w badaniach *in vitro*:

Staphylococcus aureus (w tym MRSA)
Streptococcus pneumoniae (w tym MDRSP)
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae

Działanie przeciwbakteryjne przeciwko innym istotnym drobnoustrojom chorobotwórczym

Nie określono skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom chorobotwórczym, jednak badania *in vitro* sugerują, że te drobnoustroje są często wrażliwe na ceftobiprol przy braku nabytego mechanizmu oporności:

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

Dane z badań *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na ceftobiprol:

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Burkholderia cepacia complex
Mycoplasma pneumoniae
Prątki
Nocardia spp
Stenotrophomonas maltophilia

Dane z badań klinicznych

Szpitalne zapalenie płuc

Wykazano skuteczność produktu leczniczego Zevtera w randomizowanym, dobrze kontrolowanym badaniu III fazy, prowadzonym u pacjentów z HAP. Nie można było wykazać równoważności pomiędzy produktem leczniczym Zevtera, a grupą otrzymującą lek porównawczy u pacjentów z VAP (tj. u pacjentów, u których zapalenie płuc wystąpiło > 48 godzin po rozpoczęciu mechanicznej wentylacji płuc). Wśród pacjentów z VAP, odsetek klinicznych wyleczeń u pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Zevtera wynosił 37,7% (20 na 53 pacjentów) w porównaniu do 55,9% w grupie otrzymującej ceftazydim z linezolidem (33 na 59 pacjentów), patrz również punkty 4.1 i 4.4.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zevtera w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zapalenia płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia w osoczu

W Tabeli 1 zestawiono średnie parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Zevtera u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki 500 mg podczas 2-godzinnej infuzji oraz po podaniu kilku dawek 500 mg podawanych co 8 godzin podczas 2-godzinnych infuzji. Charakterystyki farmakokinetyczne były podobne po podaniu pojedynczej dawki i po podaniu dawek wielokrotnych.

Średnie parametry farmakokinetyczne (standardowe odchylenie) produktu leczniczego Zevtera u pacjentów dorosłych

Parametr	Pojedyncza dawka 500 mg podawana w trwającej 120 minut infuzji	Kilka dawek 500 mg podawanych co 8 godzin w trwającej 120 minut infuzji
C_{max} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg·h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
$t_{1/2}$ (godziny)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (l/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Dystrybucja

Ceftobiprol w minimalnym stopniu (16%) wiąże się z białkami osocza i wiązanie jest niezależne od jego stężenia. U ludzi objętość dystrybucji ceftobiprolu w stanie stacjonarnym (18 litrów) jest zbliżona do objętości płynów zewnątrzkomórkowych.

Metabolizm

Substancją czynną produktu leczniczego Zevtera jest sól sodowa medokarilu ceftobiprolu, która jest pro-lekiem ceftobiprolu – substancji czynnej. Przekształcenie proleku – soli sodowej medokarilu ceftobiprolu do substancji czynnej – ceftobiprolu, następuje szybko i uczestniczą w nim nieswoiste esterazy osocza. Stężenia proleku są niewielkie i możliwe do zmierzenia w osoczu i moczu jedynie podczas infuzji. Metabolitem powstałym podczas rozpadu proleku jest diacetyl, który jest związkiem endogennym.

Ceftobiprol podlega minimalnemu metabolizmowi do metabolitu z otwartym pierścieniem, który biologicznie jest nieaktywny. Układowa ekspozycja na metabolit z otwartym pierścieniem była znacznie mniejsza w porównaniu do ceftobiprolu, stanowiła około 4% ekspozycji na związek macierzysty u uczestników z prawidłową czynnością nerek.

Badania *in vitro* wykazały, że ceftobiprol jest inhibitorem transporterów wychwytu wątrobowego OATP1B1 i OATP1B3, ale nie jest inhibitorem P-gP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 ani OCT2. Ceftobiprol jest potencjalnie słabym substratem transporterów wychwytu komórkowego kanalików nerkowych OAT1 i OCT2.

Wiązanie ceftobiprolu z białkami jest niewielkie (16%) i nie jest on ani inhibitorem ani substratem P_gP. Możliwości interakcji innych leków z ceftobiprolem są minimalne, ponieważ tylko niewielka część ceftobiprolu podlega metabolizmowi. Dlatego nie przewiduje się istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Ponieważ ceftobiprol nie podlega wydzielaniu w kanalikach nerkowych i jedynie część jest ponownie wchłaniana, nie przewiduje się interakcji z innymi produktami leczniczymi na poziomie nerek.

Eliminacja

Ceftobiprol jest usuwany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, z okresem półtrwania wynoszącym około 3 godziny. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za eliminację jest przesączanie kłębuszkowe z pewną aktywną reabsorpcją. Po podaniu pojedynczej dawki u ludzi około 89% podanej dawki jest odzyskiwane w moczu jako: czynny ceftobiprol (83%), metabolit z otwartym pierścieniem (5%) i medokarilu ceftobiprol (<1%).

Liniowość/nieliniowość

Ceftobiprol wykazuje liniową i niezależną od czasu farmakokinetykę. Wartości C_{max} i AUC produktu leczniczego Zevtera zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 125 mg do 1 g. Stężenia substancji czynnej w stanie stacjonarnym są osiągnięte w pierwszym dniu dawkowania; u uczestników z prawidłową czynnością nerek nie występuje istotna kumulacja w przypadku dawkowania co 8 godzin.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, wykazano, że czas kiedy stężenie produktu leczniczego Zevtera przekracza minimalne stężenie hamujące zakażającego drobnoustroju ($\%T > MIC$), najlepiej koreluje ze skutecznością w klinicznych i przedklinicznych badaniach farmakokinetyki/farmakodynamiki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Szacunkowy klirens kreatyniny powinien opierać się na wzorze Cockcrofta-Gaulta przy wykorzystaniu rzeczywistej masy ciała. Podczas leczenia ceftobiprolem zaleca się stosowanie metody enzymatycznej do pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka ceftobiprolu jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 50 do 80 ml/min). Wartość AUC ceftobiprolu była odpowiednio 2,5-krotnie i 3,3-krotnie wyższa u uczestników z umiarkowanymi (CL_{CR} od 30 do < 50 ml/min) i ciężkimi (CL_{CR} < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. Konieczne jest dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci wymagający dializy

Wartości AUC ceftobiprolu i nieczynnego mikrobiologicznie metabolitu z otwartym łańcuchem są znacznie zwiększone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializowania w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami. W badaniu z udziałem sześciu uczestników ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializowaniu po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Zevtera wynoszącej 250 mg w infuzji dożylniej, wykazano możliwość usuwania ceftobiprolu podczas hemodializy, przy współczynniku ekstrakcji wynoszącym 0,7 (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z klirensiem kreatyniny > 150 ml/min

Klirens ceftobiprolu (CL_{SS}) był o 40% większy u uczestników z $CL_{CR} > 150$ ml/min w porównaniu do uczestników z prawidłowymi czynnościami nerek ($CL_{CR} = 80-150$ ml/min). Objętość dystrybucji była o 30% większa. W tej populacji na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych zaleca się wydłużenie czasu trwania infuzji (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono farmakokinetyki ceftobiprołu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ ceftobiproł podlega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu i jest głównie eliminowany w postaci niezmienionej z moczem, nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens produktu leczniczego Zevtera (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne populacji wykazały, że wiek, jako niezależny parametr, nie ma wpływu na farmakokinetykę ceftobiprołu. U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2) dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne.

Płeć

Pomimo, że ekspozycja ogólnoustrojowa na ceftobiproł była większa u kobiet niż u mężczyzn (21% w przypadku wartości C_{max} i 15% w przypadku wartości AUC), to jednak wartość %T>MIC była podobna u kobiet i u mężczyzn. Dlatego dostosowanie dawki ze względu na płeć nie jest uważane za konieczne.

Rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyczne (w tym u rasy białej, czarnej i w innych grupach) oraz dedykowane badanie farmakokinetyczne u zdrowych uczestników z Japonii nie wykazały żadnego wpływu rasy na farmakokinetykę ceftobiprołu. Dlatego dostosowanie dawki ze względu na rasę nie jest uważane za konieczne.

Masa ciała

Przeprowadzono badanie u chorobliwie otyłych uczestników. Dostosowanie dawki ze względu na masę ciała nie było wymagane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu dużych dawek tego produktu leczniczego wyłącznie u małych zwierząt, takich jak szczury i marmozety oraz po podaniu w postaci bolusa obserwowano odwracalne działanie toksyczne na nerki, powodowane przez odkładanie się materiału podobnego do leku w dystalnych kanalikach nerkowych. Brak działania toksycznego na nerki obserwowano u zwierząt przy stężeniach w moczu maksymalnie 12-krotnie większych niż stężenia obserwowane u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej. Konwulsje obserwowano po podaniu pojedynczej dawki i po wielokrotnych dawkach przy ekspozycji sześciokrotnie większej i większej niż ekspozycja u ludzi na podstawie wartości C_{max} .

Podrażnienie w miejscu podania infuzji prowadzące do utworzenia się skrzepliny obserwowano u małych zwierząt (szczury i marmozety), ale nie u psów. W badaniu rozwoju przed i po urodzeniu u szczurów, wielkość miotów i przeżycie do 4 dni po urodzeniu były zmniejszone po podaniu dawek toksycznych dla matki. Znaczenie tych odkryć dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych 6.6.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać jednocześnie w tej samej linii dożylniej z roztworem zawierającym wapń (z wyjątkiem roztworu mleczanu Ringera do wstrzykiwań). Patrz punkty 4.2, 4.4, 6.6.

Nie podawać produktu leczniczego jednocześnie za pomocą łącznika Y z: solą sodową acyklowiru, siarczanem amikacyny, chlorowodorkiem amiodaronu, amfoterycyną B (koloidalną), glukonianem wapnia, octanem kaspofunginy, cyprofloksacyną, bezylanem cisatrakurium, diazepamem, chlorowodorkiem diltiazemu, chlorowodorkiem difenhydraminy, chlorowodorkiem dobutaminy, chlorowodorkiem dopaminy, esomeprazolem sodu, famotydyną, filgrastymem, siarczanem gentamycyny, mleczanem haloperidolu, chlorowodorkiem hydromorfonu, chlorowodorkiem hydroksyzyny, insuliną ludzką zwykłą, insuliną lispro, chlorowodorkiem labetalolu, lewofloksacyną, chlorowodorkiem lidokainy, siarczanem magnezu, chlorowodorkiem meperydyny, chlorowodorkiem metoklopramidu, chlorowodorkiem midazolamu, mleczanem milirynonu, siarczanem morfiny, chlorowodorkiem moksyfloksacyny, chlorowodorkiem ondansetronu, solą sodową pantoprazolu, fosforanami potasu, chlorowodorkiem prometazyny, chlorowodorkiem remifentanylu, fosforanami sodu, siarczanem tobramycyny.

6.3 Okres ważności

Fiolka z proszkiem

4 lata.

Po rozpuszczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas przechowywania **rozpuszczonego roztworu** (50 mg/ml) przez 1 godzinę w temperaturze 25°C i do 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C.

Po rozcieńczeniu

Dane dotyczące chemicznej i fizycznej stabilności podczas przechowywania potwierdzają łączny czas dla rozpuszczenia i infuzji (2,67 mg/ml) opisany w tabeli poniżej:

Łączny czas, w którym należy ukończyć rozpuszczenie i infuzję (w tym 2-godzinny okres podawania infuzji, patrz punkt 4.2)

Rozcieńczony roztwór do infuzji	Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze 25°C		Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze 2°C–8°C (w lodówce) Chronione przed światłem
	Chronione przed światłem	BEZ ochrony przed światłem	
Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań	24 godziny	8 godzin	96 godzin
Glukoza 50 mg/ml (5 %), roztwór do wstrzykiwań	12 godzin	8 godzin	96 godzin
Roztwór mleczanu Ringera do wstrzykiwań	24 godziny	8 godzin	Nie zamrażać

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób rozpuszczenia/rozcieńczenia nie eliminuje ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania.

Nie zamrażać ani nie narażać na bezpośrednie światło słoneczne rozpuszczonych roztworów i roztworów do infuzji.

Jeśli roztwór do infuzji jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy doprowadzić jego temperaturę do temperatury pokojowej. Podczas infuzji roztwór do infuzji nie musi być chroniony przed światłem.

Roztwór do infuzji powinien być przygotowany i użyty zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i (lub) rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu I zamykane szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z niebieską plastikową nakładką typu flip-off.

Wielkość opakowania: 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt Zevtera należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć przed podaniem infuzji.

Krok 1. Rozpuszczenie

Należy dodać do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub glukozy 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań i energicznie potrząsnąć fiolką do pełnego rozpuszczenia. W niektórych przypadkach może to zająć do 10 minut. Objętość uzyskanego koncentratu wynosi około 10,6 ml. W razie pojawienia się piany pozostawić do ustąpienia i sprawdzić wzrokowo rozpuszczony roztwór, aby potwierdzić, że produkt został rozpuszczony i nie ma w nim cząstek materii. Rozpuszczony koncentrat zawiera 50 mg/ml ceftobiprolu i należy go dodatkowo rozcieńczyć przed podaniem. Zaleca się niezwłoczne dalsze rozcieńczenie rozpuszczonego roztworu. Jeśli nie jest to możliwe, roztwór po rozpuszczeniu należy przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie przez jedną godzinę lub w lodówce maksymalnie przez 24 godziny.

Krok 2. Rozcieńczenie

Przygotowanie dawki 500 mg roztworu do infuzji produktu Zevtera

Należy pobrać z fiolki 10 ml rozpuszczonego roztworu i wstrzyknąć do odpowiedniego pojemnika (np. worek infuzyjny z PCW lub PE, butelka szklana) zawierającego 250 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, glukozę 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań lub mleczan Ringera, roztwór do wstrzykiwań. Roztwór do infuzji należy ostrożnie odwrócić 5-10 razy, aby uzyskać jednorodny roztwór. Należy unikać energicznego wstrząsania, ponieważ może to powodować powstanie piany. W celu podania dawki 500 mg produktu leczniczego Zevtera należy podać w infuzji całą zawartość worka infuzyjnego.

Przygotowanie dawki 250 mg roztworu do infuzji produktu Zevtera w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

Należy pobrać z fiolki 5 ml rozpuszczonego roztworu i wstrzyknąć do odpowiedniego pojemnika (np. worek infuzyjny z PCW lub PE, butelka szklana) zawierającego 125 ml chlorku sodu 9 mg/ml

(0,9%) roztwór do wstrzykiwań, glukozę 50 mg/ml (5%) roztwór do wstrzykiwań lub mleczan Ringera, roztwór do wstrzykiwań. Roztwór do infuzji należy ostrożnie odwrócić 5-10 razy, aby uzyskać jednorodny roztwór. Należy unikać energicznego wstrząsania, ponieważ może to powodować powstanie piany. W celu podania dawki 250 mg produktu leczniczego Zevtera należy podać w infuzji całą zawartość worka infuzyjnego.

Roztwór do infuzji powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący i żółtawy. Przed podaniem roztwór do infuzji należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii i w razie ich obecności wyrzucić roztwór.

Szczegółowe informacje dotyczące czasu w jakim należy ukończyć rozpuszczenie, rozcieńczenie i podanie infuzji podano w punkcie 6.3.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Correvio
15 Rue du Bicentenaire
92800 Puteaux
Francja

Tel.: +41 848 00 79 70
E-mail: medinfo@correvio.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24526

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 stycznia 2018 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2018 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.12.2020