

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 rekonstytucji 1 mL koncentratu zawiera 50 mg ceftobiprołu (w postaci 66,7 mg ceftobiprołu medokarylu sodowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna fiolka zawiera około 0,95 mmol (22 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 roztworu po rekonstytucji wynosi od 4,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zevtera jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u noworodków urodzonych w terminie, niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych (patrz punkty 4.4 i 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

Zalecany schemat leczenia u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Dawkowanie u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (tj. klirens kreatyniny [CL_{CR}] ≥ 50 mL/min)

Grupa wiekowa	Masa ciała [kg]	Dawka ceftobiprołu	Stężenie roztworu do infuzji ^a	Czas trwania infuzji/Częstość podawania
Dorośli	-	500 mg	2 mg/mL	

Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat	≥ 50 kg	500 mg	4 mg/mL	Infuzja trwająca 2 godziny/co 8 godzin
	< 50 kg	10 mg/kg mc.		
Niemowlęta w wieku ≥ 3 miesięcy i dzieci w wieku < 12 lat	≥ 33 kg	500 mg		Infuzja trwająca 2 godziny/co 8 godzin
	< 33 kg	15 mg/kg mc.		
Noworodki urodzone w terminie i niemowlęta w wieku < 3 miesięcy	≥ 4 kg	15 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/co 12 godzin
	< 4 kg	10 mg/kg mc.		

^a Patrz punkt 6.6

W przypadku CAP, zmianę leczenia na odpowiedni antybiotyk doustny można rozważyć po ukończeniu co najmniej 3 dni leczenia ceftobipolem w infuzji dożylniej, zależnie od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania ceftobiprolu u wcześniaków.

Szczególne grupy pacjentów

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 dorosłych oraz dzieci i młodzieży z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (tj. CL_{CR} od 50 do 80 mL/min), nie jest konieczna zmiana dawki produktu leczniczego.

U dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 30 do < 50 mL/min), dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 10 mL/min do < 30 mL/min) oraz u dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), dawkę ceftobiprolu należy dostosować zgodnie zaleceniami podanymi w Tabeli 2. Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawkowania u dzieci i młodzieży z ESRD.

Tabela 2 Dawkowanie u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 30 do < 50 mL/min), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} < 30 mL/min) lub u pacjentów z ESRD, wymagających dializy

Grupa wiekowa	Klirens kreatyniny, CL_{CR} [mL/min] ^a	Dawka ceftobiprolu	Stężenie roztworu do infuzji ^a	Czas trwania infuzji [godziny]/Częstość podawania
Dorośli	30 do < 50	500 mg	2 mg/mL	Infuzja trwająca 2 godziny/co 12 godzin
	10 do < 30	250 mg		Infuzja trwająca 2 godziny/co 24 godziny
	ESRD, w tym hemodializa ^b	250 mg		
Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat	30 do < 50	7,5 mg/kg mc.	4 mg/mL	Infuzja trwająca 2 godziny/co 12 godzin
	10 do < 30	7,5 mg/kg mc. ^c		
Dzieci w wieku od 6 do < 12 lat	30 do < 50	7,5 mg/kg mc.	4 mg/mL	Infuzja trwająca 2 godziny/co 12 godzin
	10 do < 30	7,5 mg/kg mc. ^c		Infuzja trwająca 2 godziny/co 24 godziny
Niemowlęta w wieku ≥ 3 miesięcy i dzieci w wieku < 6 lat	30 do < 50	10 mg/kg mc.	4 mg/mL	Infuzja trwająca 2 godziny/co 12 godzin
	10 do < 30	10 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/co 24 godziny

Noworodki urodzone w terminie i niemowlęta w wieku < 3 miesięcy, o masie ciała \geq 4 kg	30 do < 50	15 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/ co 12 godzin
	10 do < 30	15 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/ co 24 godziny
Noworodki urodzone w terminie i niemowlęta w wieku < 3 miesięcy, o masie ciała < 4 kg	30 do < 50	10 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/ co 12 godzin
	10 do < 30	10 mg/kg mc.		Infuzja trwająca 2 godziny/ co 24 godziny

Uwaga: O ile nie określono inaczej, we wszystkich schematach dawkowania, produkt leczniczy podawany jest w trwającej 2 godziny infuzji, a maksymalna dopuszczalna dawka wynosi 500 mg, niezależnie od masy ciała pacjenta.

^a Obliczenia w mL/min/1,73 m² pc. wykonane przy użyciu wzoru Schwartz dla dzieci i młodzieży. Należy ściśle monitorować CL_{CR}, a dawkę dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek.

^b Ceftobiprolu medokaryl sodowy jest usuwany podczas hemodializy; dlatego w dniu hemodializy ceftobiprol należy podawać po zabiegu hemodializy.

^c Do maksymalnej dawki 250 mg.

^d Patrz punkt 6.6.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zostało sformułowane w oparciu o modelowanie farmakokinetyczne. W związku z ograniczonymi danymi klinicznymi i przewidywaną większą ekspozycją na ceftobiprol i jego metabolit, ceftobiprol należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

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

Istnieją ograniczone doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ 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. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6

U pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku \geq 12 lat, stężenie ceftobiprolu w roztworze do infuzji wynosi 2 mg/mL. W celu ograniczenia objętości infuzji u dzieci w wieku < 12 lat, stężenie ceftobiprolu w roztworze do infuzji dla tych pacjentów wynosi 4 mg/mL.

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 ceftobiprolem i zastosować odpowiednie leczenie ratunkowe.

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

Dawkowanie powyżej zalecanego zakresu dawkowania

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

Pacjenci z istniejącymi wcześniej zaburzeniami drgawkowymi

Napady drgawkowe wiążą się ze stosowaniem ceftobiprołu. Napady drgawkowe podczas leczenia ceftobiprolem 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 związanej z antybiotykiem i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy występujące podczas stosowania ceftobiprołu, które mogą mieć nasilenie od łagodnych po zagrażające życiu. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów z biegunką występującą podczas podawania lub po podaniu ceftobiprołu (patrz punkt 4.8). Należy przerwać leczenie ceftobiprolem i rozważyć podawanie swoistego leku przeciwko *Clostridoides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Nadkażenie niewrażliwymi drobnoustrojami chorobotwórczymi

Stosowanie ceftobiprołu 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 po podaniu dużych dawek ceftobiprołu 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 ceftobiprol.

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

Standardowe wskazania

Istnieją ograniczone 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 ceftobiprolu w leczeniu pacjentów z VAP. Nie należy rozpoczynać leczenia ceftobiprolem 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.

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 ceftobiprolem. Pacjentów, u których niedokrwistość wystąpiła w trakcie leczenia lub po leczeniu ceftobiprolem, 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 ceftobiprolem 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 ceftobiprolem zaleca się stosowanie metody enzymatycznej do wykrywania cukromoczu.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,95 mmol (22 mg) sodu na fiolkę, co odpowiada 1,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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. Ceftobiprol 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 ceftobiprolu z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych ceftobiprolu 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 ceftobiprolu 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 ceftobiprolu/metabolitów w małych stężeniach do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy ceftobiprol 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 ceftobiprolu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu ceftobiprolu medokarylu na płodność u ludzi. Badania ceftobiprolu medokarylu na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ceftobiprol może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn z uwagi na zawroty głowy, które są częstym działaniem niepożądanym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych u dorosłych, 1 668 uczestników otrzymało ceftobiprol. 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 ceftobipolem 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Tabela 3 Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych i zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	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: Bezsenna, 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: Dusznność, 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

Dzieci i młodzież

W jednym badaniu klinicznym terapeutycznym z udziałem dzieci i młodzieży z pozaszpitalnym lub szpitalnym zapaleniem płuc, 94 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 17 lat otrzymało ceftobiprol. W dwóch innych badaniach klinicznych, 64 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i 15 pacjentów w wieku od 0 (od urodzenia) do < 3 miesięcy otrzymało pojedynczą dawkę ceftobiprolu. Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego w populacji osób dorosłych.

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 ceftobiprolu u ludzi. Największa łączna dawka dobową podaną podczas badań I fazy wynosiła 3 g (1 g co 8 godzin). Jeśli nastąpi przedawkowanie, należy podjąć leczenie objawowe. Stężenie ceftobiprolu 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 metacyclinoopornym *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*.

Oporność

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 badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla ceftobiprolu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 (%fT > 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 ceftobiprolu w randomizowanym, dobrze kontrolowanym badaniu III fazy, prowadzonym u pacjentów z HAP. Nie można było wykazać równoważności pomiędzy ceftobiprolem, 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 ceftobiprol wynosił 37,7% (20 na 53 pacjentów) w porównaniu do 55,9% w grupie otrzymującej ceftazydym z linezolidem (33 na 59 pacjentów), patrz również punkty 4.1 i 4.4.

Dzieci i młodzież

Wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ceftobiprolu w leczeniu CAP u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat. Stosowanie ceftobiprolu w tych grupach wiekowych potwierdzają dowody z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań ceftobiprolu u dorosłych, a także dodatkowe dane dotyczące farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, pochodzące z badań przeprowadzonych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia w osoczu

W Tabeli 4 zestawiono średnie parametry farmakokinetyczne ceftobiprolu u zdrowych 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 (patrz punkt 4.2). Charakterystyki farmakokinetyczne były podobne po podaniu pojedynczej dawki i po podaniu dawek wielokrotnych.

Tabela 4 Średnie parametry farmakokinetyczne (standardowe odchylenie) ceftobiprolu u zdrowych osób 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 ^a (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)

^aAUC podano jako AUC_{last} i AUC_{0-8h}, odpowiednio dla dawki pojedynczej i dawki wielokrotnej.

We wszystkich badaniach fazy 3 pobrano próbki osocza bogatego i (lub) rozrzedzonego. Na podstawie profili stężenia w czasie w osoczu bogatym u pacjentów z HAP i CAP wykazano, że właściwości farmakokinetyczne ceftobiprolu w tych populacjach były podobne do obserwowanych u zdrowych osób.

Badania zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych na modelu zakażenia uda u myszy z neutropenią wykazały, że parametrem określającym zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) jest czas, w którym stężenie niezwiązanego leku przekracza minimalne stężenie hamujące (%fT>MIC), a wartości docelowe, wynoszące około 30% i 60% zapewniłyby skuteczne dawkowanie ceftobiprolu w leczeniu zakażeń wywołanych, odpowiednio, przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. W celu potwierdzenia schematu dawkowania ceftobiprolu u osób dorosłych i dzieci zastosowano populacyjną analizę PK oraz analizę osiągnięcia docelowych parametrów PK/PD.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Substancją czynną produktu leczniczego Zevtera jest sól sodowa medokarylu ceftobiprolu, która jest pro-lekiem ceftobiprolu – substancji czynnej. Przekształcenie proleku – soli sodowej medokarylu 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 wychwyty wątrobowego OATP1B1 i OATP1B3, ale nie jest inhibitorem PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 ani OCT2. Ceftobiprol jest potencjalnie słabym substratem transporterów wychwyty komórkowego kanalików nerkowych OAT1 i OCT2.

Wiązanie ceftobiprolu z białkami jest niewielkie (16%) i nie jest on ani inhibitorem, ani substratem PgP. 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 zdrowych osób dorosłych około 89% podanej dawki jest odzyskiwane w moczu jako: czynny ceftobiprol (83%), metabolit z otwartym pierścieniem (5%) i medokarylu ceftobiprol (<1%).

Liniowość/nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Farmakokinetyka ceftobiprolu jest podobna u zdrowych dorosłych pacjentów 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 dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Konieczne jest dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zostały sformułowane w oparciu o modelowanie farmakokinetyczne.

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

Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowanie dawkowania u dzieci i młodzieży z CL_{CR} < 10 mL/min /1,73 m² pc. lub ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny > 150 mL/min

Klirens ceftobiprolu (CL_{SS}) był o 40% większy u dorosłych 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 ceftobiprolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ ceftobiprol podlega minimalnemu metabolizmowi wątrobowemu i jest głównie eliminowany w postaci niezmienionej z moczem, nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens ceftobiprolu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne populacji wykazały, że na farmakokinetykę ceftobiprolu u dzieci w wieku 1 roku i młodszych wpływa szybkość przesączania kłębuszkowego, wynikająca z dojrzewania organizmu dziecka. U dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

W Tabeli 5, dotyczącej proponowanego dawkowania u dzieci i młodzieży, przedstawiono średnie narażenia na ceftobiprol u dzieci i młodzieży z prawidłową czynnością nerek, oparte o modelowanie farmakokinetyczne populacji (patrz punkt 4.2) i są one podobne do średnich narażeń obserwowanych u dorosłych.

Tabela 5 Średnie (odchylenie standardowe) parametry farmakokinetyczne ceftobiprolu u dzieci i młodzieży, oszacowane na podstawie modelowania PK populacji

Grupa wiekowa	Schemat dawkowania	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (h·µg/mL)
Od urodzenia do < 3 miesiące	15 mg/kg mc. co 12 godzin ^a	31,1 (7,05)	298 (66,4)
3 miesiące do < 2 lat	15 mg/kg mc. co 8 godzin	30,3 (5,32)	278 (69,9)
2 do <6 lat	15 mg/kg mc. co 8 godzin	30,8 (4,98)	266 (55,3)
6 do <12 lat	15 mg/kg mc. co 8 godzin	35,2 (5,94)	312 (68,7)
12 do <18 lat	10 mg/kg mc. co 8 godzin	26,6 (4,92)	245 (56,9)
Dorośli	500 mg co 8 godzin	33,0 (4,83)	306 (35,7)

^a Pacjenci o masie ciała < 4 kg otrzymywali dawkę 10 mg/kg mc. co 12 godzin, w trwającej 2 godziny infuzji.

Płeć

Pomimo, że ekspozycja ogólnoustrojowa na ceftobiprol była większa u dorosłych kobiet niż u dorosłych 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 dorosłych pacjentów z Japonii nie wykazały żadnego wpływu rasy na farmakokinetykę ceftobiprolu. Dlatego dostosowanie dawki ze względu na rasę nie jest uważane za konieczne.

Masa ciała

Przeprowadzono badanie u chorobliwie otyłych pacjentów. Dostosowanie dawki ze względu na masę ciała nie było wymagane u dorosłych, jednakże u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg konieczne jest dostosowanie dawki w oparciu o masę ciała.

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 meperydiny, 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 rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas przechowywania **rekonstruowanego 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 rekonstytucji i infuzji dawki 2 mg/mL lub 4 mg/mL rozcieńczonego roztworu ceftobiprolu i opisano je w tabeli poniżej:

Stosowanie u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat (2 mg/mL ceftobiprolu): Łączny czas, w którym należy ukończyć rekonstytucję i infuzję (w tym czas podawania infuzji, patrz punkt 4.2)

Rozpuszczalnik do rekonstytucji roztworu do infuzji	Roztwór do rozcieńczenia roztworu do infuzji	Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze 25°C		Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C
		Chronione przed światłem	BEZ ochrony przed światłem	Chronione przed światłem
Glukoza 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań lub woda do wstrzykiwań	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

Stosowanie u dzieci, niemowląt i noworodków (w wieku < 12 lat) (4 mg/mL ceftobiprolu): Łączny czas, w którym należy ukończyć rekonstytucję i infuzję (w tym czas podawania infuzji, patrz punkt 4.2)

Rozpuszczalnik do rekonstytucji roztworu do infuzji	Roztwór do rozcieńczenia roztworu do infuzji	Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze 25°C	Roztwory do infuzji przechowywane w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce)
		BEZ ochrony przed światłem	Chronione przed światłem
Glukoza 50 mg/mL (5%), roztwór do wstrzykiwań	Glukoza 50 mg/mL (5%), roztwór do wstrzykiwań	12 godzin	24 godziny
Woda do wstrzykiwań	Chlorek sodu 9 mg/mL (0,9%), roztwór do wstrzykiwań	8 godzin	8 godzin

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób rekonstytucji/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 rekonstruowanych 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 rekonstytucji 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 butylowej 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 rekonstruować, a następnie rozcieńczyć przed podaniem infuzji.

Krok 1. Rekonstytucja

W przypadku dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat, wymagających podania roztworu do infuzji o stężeniu 2 mg/mL ceftobiprolu, liofilizowany proszek należy rekonstruować w 10 mL jałowej wody do wstrzykiwań lub glukozy 50 mg/mL (5%) roztworu do wstrzykiwań.

W przypadku dzieci w wieku < 12 lat, wymagających podania roztworu do infuzji o stężeniu 4 mg/mL ceftobiprolu, liofilizowany proszek należy rekonstruować w 10 mL glukozy, 50 mg/mL (5%) roztworu do wstrzykiwań, jałowej wody do wstrzykiwań lub glukozy 50 mg/mL (5%) roztworu do wstrzykiwań, jeśli do dalszego rozcieńczenia zostanie użyty ten sam rozcieńczalnik (tj. glukoza 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań) lub w 10 mL wody do wstrzykiwań, jeśli do dalszego rozcieńczania będzie użyty roztwór chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań (patrz tabele w punkcie 6.3).

Należy 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 rekonstruowany roztwór, aby potwierdzić, że produkt został rozpuszczony i nie ma w nim cząstek materii. Rekonstruowany koncentrat zawiera 50 mg/mL ceftobiprolu (w postaci 66,7 mg ceftobiprolu medokarylu sodowego) i należy go dodatkowo rozcieńczyć przed podaniem. Zaleca się niezwłoczne dalsze rozcieńczenie rekonstruowanego roztworu. Jeśli nie jest to możliwe, roztwór po rekonstytucji należy

przechowywać w temperaturze pokojowej maksymalnie przez 1 godzinę lub w lodówce maksymalnie przez 24 godziny.

Krok 2. Rozcieńczenie (roztwór do infuzji)

Stosowanie u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat

Przygotowanie dawki 500 mg roztworu do infuzji produktu leczniczego Zevtera (2 mg/mL ceftobiproflu)

Należy pobrać z fiolki 10 mL rekonstruowanego roztworu i wstrzyknąć do odpowiedniego pojemnika (np. worek infuzyjny z PVC 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 przypadku dorosłych, w celu podania dawki 500 mg produktu leczniczego Zevtera należy podać w infuzji całą zawartość worka infuzyjnego.

U młodzieży w wieku ≥ 12 lat, objętość przeznaczoną do podania należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta, oraz nie wolno przekraczać maksymalnej objętości 250 mL (dawki 500 mg) (patrz punkt 4.2).

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

Należy pobrać z fiolki 5 mL rekonstruowanego roztworu i wstrzyknąć do odpowiedniego pojemnika (np. worek infuzyjny z PVC 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.

Stosowanie u dzieci w wieku < 12 lat

Przygotowanie roztworu do infuzji produktu leczniczego Zevtera o stężeniu 4 mg/ml ceftobiproflu

Podawanie za pomocą worków infuzyjnych, butelek lub strzykawek:

Roztwór rekonstruowany w 10 mL glukozy 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań należy rozcieńczyć tym samym roztworem rozcieńczalnika (tj. glukozą 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań). Roztwór rekonstruowany w 10 mL roztworu wody do wstrzykiwań należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, roztworem do wstrzykiwań.

Należy pobrać 10 mL roztworu z pojemnika infuzyjnego (np. worek infuzyjny z PVC lub PE, butelka szklana) zawierającego 125 mL roztworu rozcieńczalnika i zastąpić je 10 mL rekonstruowanego roztworu, pobranego z fiolki. Roztwór do infuzji należy ostrożnie odwrócić 5-10 razy, aby uzyskać jednorodny roztwór. Należy unikać energicznego wstrząsania, ponieważ może to powodować powstanie piany. Objętość przeznaczoną do podania należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta, oraz nie wolno przekraczać maksymalnej objętości 125 mL (dawka 500 mg) (patrz punkt 4.2).

Jeśli obliczona dawka nie przekracza 200 mg, w celu podania za pomocą strzykawki o pojemności 50 mL należy pobrać z fiolki 4 mL roztworu (co odpowiada 200 mg ceftobiproflu) rekonstruowanego w glukozie 50 mg/mL (5%) roztwór do wstrzykiwań lub wodzie do wstrzykiwań i rozcieńczyć 46 mL odpowiedniego roztworu rozcieńczalnika do infuzji (patrz punkt 6.3). Roztwór do infuzji należy ostrożnie odwrócić 5-10 razy, aby uzyskać jednorodny roztwór. Należy unikać energicznego wstrząsania, ponieważ może to powodować powstanie piany. Objętość przeznaczoną do podania należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta, oraz nie wolno przekraczać maksymalnej objętości 50 mL (dawka 200 mg) (patrz punkt 4.2).

Wygląd rozcieńzonego roztworu

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 rekonstytucję, 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

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

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

17.01.2025