

ZEVTERA® 500 mg CEFTOBIPROLE

Polvio liofilizado para inyectable 500

Venta Bajo receta archivada

Vía de administración perfusión intravenosa
Acción terapéutica:

Industria Inglesa

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene 500 mg de Ceftobiprole (como 666,6 mg ceftobiprole medocaril sódico). Después de la reconstitución, cada ml de concentrado contiene 50 mg ceftobiprole (como 66,7 mg de ceftobiprole medocaril sódico). Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio c.s.
Cada frasco-ampolla contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.
Cefalosporina de acción bactericida.
Código ATC: J01DI01

Indicaciones:

ZEVTERA® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: neumonía adquirida en el hospital (HAP), con exclusión de la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP) y Neumonía extrahospitalaria (CAP). Se debe considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Características farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

Ceftobiprole ejerce una actividad bactericida mediante la unión a proteínas (PBP) en las especies susceptibles. En las bacterias Gram-positivas, incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), Ceftobiprole se une a PBP2a.

Ceftobiprole ha demostrado actividad *in vitro* contra cepas con divergente mecA homólogo (mecC o mecALGA251). Ceftobiprole también se une a PBP2b en *Streptococcus pneumoniae* (penicilina-intermedia), PBP2x en *S. pneumoniae* (Resistentes a la penicilina), y con PBP5 en *Enterococcus faecalis*.

Mecanismos de Resistencia:

Ceftobiprole es inactivo frente a las cepas de enterobacterias que expresan Ambler clase A β-lactamasas, especialmente TEM, SHV y tipo CTX-M-espectro extendido β-lactamasas (BLEE) y los carbapenemasas de tipo KPC, clase Ambler B β-lactamasas y Ambler clase D β-lactamasas, especialmente las variantes y carbapenemasas BLEE (OXA-48). Ceftobiprole también es inactivo contra las cepas que tienen altos niveles de expresión de Ambler clase C β-lactamasas.

Ceftobiprole es inactivo contra las cepas de *P. aeruginosa* que expresan enzimas perteneciente a la clase de Ambler A (por ejemplo, el PSE-1), la clase de Ambler B (por ejemplo, IMP-1, VIM-1, VIM-2) y Ambler clase D (por ejemplo, OXA-10). También es inactivo contra las cepas aisladas que han adquirido las mutaciones en genes reguladores que conducen a niveles de expresión des-reprimido del cromosoma Ambler clase C β-lactamasas, o sobre-expresión de la bomba de flujo Mex XY.

Ceftobiprole es inactivo contra las cepas de *Acinetobacter* spp. enzimas que pertenecen a la clase de Ambler A (por ejemplo, VEB-1), la clase de Ambler B (por ejemplo, IMP-1, IMP-4) y Ambler clase D (por ejemplo, OXA-25, OXA-26), o que tienen niveles de expresión des-reprimido del cromosoma Ambler clase C β-lactamasas.

Pruebas de sensibilidad – Breakpoints:

Puntos de Interrupción de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por la Comisión Europea del Comité de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	MIC breakpoints (mg/L)	
	Susceptible (≤S)	Resistente (R>)
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^(a)	IE ^(a)
Otras especies de breakpoint específico	4	4

(a) evidencia insuficiente
(b) basado en el objetivo de PK / PD para los organismos Gram-negativos.

Relación PK / PD:

Al igual que con otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el porcentaje de tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo de infección durante el intervalo de dosificación (% T > CIM) se ha demostrado que es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia de Ceftobiprole.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos:

La eficacia se ha demostrado en estudios clínicos contra los siguientes patógenos en pacientes con HAP (sin incluir VAP) y CAP que eran susceptibles a Ceftobiprole *in vitro*: *Staphylococcus aureus* (incluyendo MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo MDRSP), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Actividad antibacteriana frente a otros patógenos relevantes:

La eficacia clínica no se ha establecido contra los siguientes patógenos, aunque estudios *in vitro* sugieren que a menudo serían susceptibles a Ceftobiprole en la ausencia de un mecanismo de resistencia adquirida: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morgani*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.

Los datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son susceptibles a Ceftobiprole: *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Micobacterias*, *Nocardia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*.

Datos de estudios clínicos:

Neumonía nosocomial:

ZEVTERA® demostró eficacia en un estudio aleatorio de fase 3 bien controlado en pacientes con HAP. No se ha demostrado la no inferioridad entre ZEVTERA® y el grupo de comparación en pacientes con VAP (es decir, los pacientes que desarrollan neumonías: 48 horas después del inicio de la ventilación). En VAP, las tasas de curación clínica en pacientes tratados eran el 37,5% en el grupo ZEVTERA® (20 de 53 pacientes) en comparación con 55,9% en el grupo ceftazidim más linezolid (33 de 59 pacientes).

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios con ZEVTERA® en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la neumonía.

Propiedades farmacocinéticas:

Concentraciones plasmáticas:

Los parámetros farmacocinéticos medios de ZEVTERA en adultos de una dosis única de 500 mg administrada como una infusión de 2 horas y dosis múltiples de 500 mg administradas cada 8 horas como infusión de 2 horas, se resumen en la Tabla 1. Las características farmacocinéticas fueron similares con la administración de dosis únicas y múltiples.

Tabla 1. Media (desvío estándar), parámetros farmacocinéticos de ZEVTERA® en adultos:

Parámetros	Dosis única de 500 mg administrado como una infusión de 120 minutos	Dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas como infusiones de 120 minutos
C _{max} (µg/mL)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg·h/mL)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
T _½ (horas)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (mL/min)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Distribución:

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

Metabolismo:

El principio activo de ZEVTERA® es Ceftobiprole Medocaril Sódico, que es el profármaco del Ceftobiprole resto activo. La conversión del profármaco Ceftobiprole medocaril sódico a la fracción activa Ceftobiprole se produce rápidamente y es mediada por esterasas plasmáticas inespecíficas. Concentraciones del profármaco son insignificantes y son mensurables en plasma y orina sólo durante la infusión. El metabolito resultante de la escisión del profármaco es el diacetil que es un compuesto endógeno humano.

Ceftobiprole experimenta un metabolismo mínimo en el metabolito de anillo abierto, el cual es microbiológicamente inactivo. La exposición sistémica del metabolito de anillo abierto es considerablemente menor que para Ceftobiprole, que representa aproximadamente el 4% de la exposición, en aquellos con una función renal normal.

Los estudios *in vitro* demostraron que Ceftobiprole es un inhibidor de la absorción de hepatocitos transportadores OATP1B1 y OATP1B3, pero no es un inhibidor de PGP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Ceftobiprole es potencialmente un sustrato débil de la captación de las células transportadoras de los túbulos renales OAT1 y OCT2.

La unión a proteínas de Ceftobiprole es baja (16%) y no es un inhibidor de PGP o su sustrato. El potencial de otras drogas para interactuar con ceftobiprole es mínima, ya que sólo una pequeña fracción de Ceftobiprole se metaboliza. Por lo tanto, no hay interacciones relevantes entre otros fármacos y Ceftobiprole.

El Ceftobiprole no sufre secreción tubular y sólo una fracción mínima es reabsorbida. Las interacciones medicamentosas renales fármaco-fármaco no son esperadas.

Eliminación:

Ceftobiprole se elimina principalmente inalterado por vía renal, con una vida media de aproximadamente 3 horas. El mecanismo predominante responsable de la eliminación es de filtración glomerular, con muy poco de la reabsorción activa. Después de una sola dosis administrada en humanos, aproximadamente el 69% de la dosis administrada se recuperó en la orina como Ceftobiprole activa (63%), el metabolito de anillo abierto (5%) y Ceftobiprole medocaril (<1%).

Linealidad / no-linealidad:

ZEVTERA® presenta una farmacocinética lineal, independiente del tiempo y la C_{max} y el AUC aumenta en

proporción al rango de dosis de 125 mg a 1 g. Concentraciones en estado estacionario de sustancias activas se alcanzan en el primer día de la dosificación. No se produce apreciable acumulación en infusiones de 2 hs. cada 8 hs. en sujetos con función renal normal.

Relación Farmacocinética / Farmacodinámica:

De manera similar a otros agentes antimicrobianos betalactámicos, el tiempo que la concentración plasmática de ZEVTERA® excede la concentración mínima inhibitoria (% T > CIM), se ha demostrado que se correlaciona mejor con la eficacia, en los estudios farmacocinéticos / farmacodinámicos clínicos y pre-clínicos.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal:

La estimación de la depuración de creatinina debe basarse en la fórmula de Cockcroft- Gault fórmula que utiliza el peso corporal real. Durante el tratamiento con Ceftobiprole se recomienda utilizar un método enzimático para medir la creatinina sérica.

La farmacocinética de Ceftobiprole es similar tanto en voluntarios sanos como en pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR 50 a 80 ml / min). Ceftobiprole AUC fue 2,5- y 3,3 veces más alta en los sujetos con insuficiencia renal moderada (CLCR 30 a <50 ml / min) y grave (CLCR <30 ml / min) respectivamente, que en los sujetos sanos con función renal normal. El ajuste de dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

Enfermedad renal terminal que requiere diálisis:

AUC de ceftobiprole y del metabolito de anillo abierto sin actividad microbiológica se incrementan sustancialmente en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren hemodíalisis en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en el que seis sujetos con enfermedad renal terminal en hemodíalisis recibieron una dosis única de 250 mg ZEVTERA® por infusión intravenosa, se demostró que Ceftobiprol es hemodializable con una relación de extracción de 0,7.

Pacientes con clearance de creatinina > 150ml/min:

El aclaramiento sistémico de ceftobiprole (CLSS) fue 40% mayor en los sujetos con una CLCR> 150 ml / min en comparación con los sujetos con una función renal normal (CLCR = 80-150 ml / min). El volumen de distribución fue 30% mayor en esta población. Basado en consideraciones farmacocinéticas / farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la infusión en estos casos.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de ceftobiprole en pacientes con insuficiencia hepática no se ha establecido. Como Ceftobiprole sufre un metabolismo hepático mínimo y predominantemente se excreta sin cambios en la orina. No se espera que la aplicación de ZEVTERA® sea afectada por la insuficiencia hepática.

Anianos:

Los datos farmacocinéticos de población demostraron que la edad tomada como un parámetro independiente no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de Ceftobiprole. El ajuste de la dosis no se considera necesario en pacientes ancianos con función renal normal.

Grupos:

La exposición sistémica a Ceftobiprole fue mayor en mujeres que en hombres (21% para C_{max} y 15% para AUC). Sin embargo el % T > CMI fue similar en hombres y mujeres.

Por lo tanto, los ajustes de dosis en función del sexo no se consideran necesarios.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales (incluyendo los caucásicos, negros y otros grupos) y en un estudio farmacocinético específico en sujetos sanos japoneses no mostró ningún efecto de la raza en la farmacocinética de Ceftobiprole. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis según la raza.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Se observó a dosis elevadas toxicidad renal reversible en los túbulos distales debido a la precipitación de material sólo en pequeños animales tales como ratas y monos tífi y después de la administración en bolo. Se observó ausencia de toxicidad renal en animales a concentraciones urinarias de hasta 12 veces superiores a los observados en los seres humanos en la dosis terapéutica. Se observaron convulsiones después de dosis únicas y múltiples, tanto en exposiciones de seis veces la exposición humana y la más alta, con base en la C_{max}.

Se observó irritación en el sitio de infusión que conduce a la formación de trombos en pequeños animales (ratas y monos tífi), pero no en los perros. En un estudio pre y postnatal de desarrollo en ratas, tamaño de la camada y la supervivencia hasta 4 días después del parto se redujo a dosis tóxicas para la madre. La importancia de todos estos hallazgos en humanos es desconocido.

Posología y forma de administración:

Posología:

La dosis recomendada de ZEVTERA® es de 500 mg administrados como una infusión intravenosa de 2 horas cada 8 horas. Para CAP, un cambio a un antibiótico oral apropiado puede ser considerado después de la finalización de al menos 3 días de tratamiento con Ceftobiprole dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de ZEVTERA en niños desde el nacimiento y hasta 18 años aún no se han establecido. ZEVTERA no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes ancianos:

El ajuste de dosis no es necesario en los pacientes de edad avanzada, salvo en casos de insuficiencia renal moderada a grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, CLCR 50 a 80 ml / min), no es necesario ajustar la dosis. En los pacientes con insuficiencia renal moderada deteriorada (CLCR 30 a <50 ml / min), la dosis recomendada de ZEVTERA® es de 500 mg administrados cada 12 horas como una infusión intravenosa de 2 horas. En los pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR <30 ml / min), la dosis recomendada de ZEVTERA® es de 250 mg administrados cada 12 horas como una infusión intravenosa de 2 horas.

ZEVTERA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Enfermedad renal terminal que requiere diálisis:

Ceftobiprole es hemodializable. La dosis recomendada para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodíalisis intermitente es 250 mg una vez cada 24 horas.

Pacientes con un clearance de creatinina > 150 ml/min:

Al inicio del tratamiento, el médico prescriptor debe evaluar la función renal basado en el clearance de creatinina del paciente expresada en ml / minuto.

En pacientes con un clearance de creatinina supra-normal (> 150 ml / min), consideraciones basadas en la farmacocinética / farmacodinamia recomiendan la prolongación de la infusión por espacio de 4 horas.

Insuficiencia hepática:

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Ceftobiprole experimenta un metabolismo hepático mínimo y se elimina predominantemente por los riñones, el ajuste de la dosis no se considera necesario en pacientes con deterioro de la función hepática.

Forma de administración:

ZEVTERA® DEBE SER RECONSTITUIDO Y DESPUES DILUIRSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DURANTE UN PERIODO DE 2 HORAS.

La precipitación puede ocurrir cuando ZEVTERA® se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de la administración intravenosa. Por lo tanto, ZEVTERA® y las soluciones que contengan calcio, excepto la solución de Ringer lactato para inyección, no deben mezclarse o ser administrados de forma simultánea en la misma línea intravenosa. Cada vial es para un solo uso.

Paso 1. Reconstitución:

Se debe añadir al vial 10 ml de agua estéril para inyecciones o dextrosa 50 mg / ml (al 5%). Agitar energicamente hasta que se complete la dilución, la cual en algunos casos puede tardar hasta 10 minutos. El volumen de la concentración resultante es de aproximadamente 10,6 ml. Cualquier espuma que se forme, debe permitirse que se disipe y la solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para asegurar que la sustancia está disuelta y que no hay partículas. El concentrado reconstituido contiene 50 mg / ml de Ceftobiprole y debe ser diluido antes de la administración. Se recomienda que la solución reconstituida pueda diluirse inmediatamente. Sin embargo, si esto no es posible la solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de una hora, o en el refrigerador hasta por 24 horas.

Paso 2. Dilución:

Preparación de la dosis de 500 mg de solución de ZEVTERA® para perfusión:
Retirar del vial 10 ml de la solución reconstituida e inyectar en un recipiente adecuado (por ejemplo PVC o PE bolsas de infusión o frascos de vidrio) que contengan 250 ml de cloruro de sodio (0,9%) solución de 9 mg / ml para inyección, dextrosa 50 mg / ml solución (al 5%) para inyección, o solución de Ringer lactato para inyección.

La solución para infusión debe agitarse suavemente 5-10 veces para formar una solución homogénea. Se debe evitar la agitación vigorosa para prevenir la formación de espuma. La totalidad del contenido de la bolsa de infusión debe ser administrada, siendo la dosis de 500 mg de ZEVTERA®.

Preparación de la dosis de 250 mg de solución de ZEVTERA® para infusión para pacientes con insuficiencia renal severa:

Retirar del vial 5 ml de la solución reconstituida e inyectar en un recipiente adecuado (por ejemplo PVC o PE bolsas de infusión o frascos de vidrio) que contengan 125 ml de cloruro de sodio (0,9%) solución de 9 mg / ml para inyección o dextrosa 50 mg / ml solución (al 5%) para inyección, o solución de Ringer lactato para inyección. La solución para infusión debe agitarse suavemente, 5-10 veces, para formar una solución homogénea. Se debe evitar la agitación vigorosa para prevenir la formación de espuma. La totalidad del contenido de la bolsa de infusión debe ser administrada, siendo la dosis de 250 mg de ZEVTERA®. La solución para perfusión debe ser clara o opalescente y su color ligeramente amarillento. La solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de la administración y desecharse si se observan partículas visibles.

Tiempo total por el cual la reconstitución y la infusión (incluyendo un período de 2 horas de infusión), deben ser cumplimentados:

Solución diluyente	Solución de infusión almacenada a 25°C		Solución de infusión almacenada entre 2°C a 8°C (heladera) Protegido de la luz
	Protegido de la luz	No protegido de la luz	
Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
Dextrosa 50 mg / ml (5%) solución para inyección	12 horas	8 horas	96 horas
Solución de Ringer lactato para inyección	24 horas	8 horas	No aplica

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones antes del uso, son responsabilidad del operador.

Tanto el producto reconstituido como las soluciones para perfusión no se deben congelar ni exponer directamente a la luz solar.

Si la solución de infusión se almacena en la heladera, se debe equilibrar a la temperatura de la habitación antes de su administración. La solución para infusión no necesita estar al abrigo de la luz durante la administración. La solución para perfusión debe prepararse y utilizarse como se describe en forma de administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a las cefalosporinas.
Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Reacciones de hipersensibilidad:
Al igual que con todos los agentes antibacterianos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas y en ocasiones fatales (reacciones anafilácticas). En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, el tratamiento con ZEVTERA debe interrumpirse inmediatamente y las medidas de emergencia adecuadas deben ser iniciadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene una historia de reacciones de hipersensibilidad severas a ZEVTERA, o a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agentes betalactámicos. Se debe tener precaución si ZEVTERA se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Dosificación por encima del rango de dosis recomendado:
No existe experiencia clínica con dosis de ZEVTERA® superior a la recomendada de 500 mg administrados cada ocho horas.

Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes:
Las convulsiones que se han asociado con el uso de ZEVTERA® se produjeron más comúnmente en pacientes con trastornos de CNS / convulsivos preexistentes. Por lo tanto, se recomienda precaución al tratar a estos pacientes.

Diarrea por Clostridium difficile:
La colitis asociada a agente antibacteriano y colitis pseudomembranosa han sido reportados con el uso de ZEVTERA® y pueden variar en severidad de leve a potencialmente mortal.

Este diagnóstico debe ser considerado en pacientes con diarrea durante o posterior a la administración de ZEVTERA®. La interrupción de la terapia con ZEVTERA® y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile debe ser considerada. No deben administrarse medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Superinfección con organismos no susceptibles:
El uso de ZEVTERA® puede producir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Se deben tomar las medidas adecuadas si se produce evidencia de superinfección durante la terapia.

Toxicidad renal en animales:
En los animales, la toxicidad renal reversible se observó a dosis altas de ZEVTERA y era asociada con la precipitación de material en forma de fármaco en los túbulos distales.

Aunque la importancia clínica de esta observación es desconocida, es aconsejable corregir la hipovolemia para mantener la producción de volúmenes de orina normal en los pacientes que recibieron ZEVTERA®.

Precipitación con soluciones que contengan calcio:
La precipitación puede ocurrir cuando ZEVTERA® se mezcla con soluciones que contengan calcio en la misma línea de la administración intravenosa. Por lo tanto, ZEVTERA® y soluciones que contienen calcio, excepto la solución de Ringer lactato para inyección, no deben mezclarse o administrarse de forma simultánea en la misma línea intravenosa.

Limitaciones de los datos clínicos:

Pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV):
No se ha demostrado que ZEVTERA® sea eficaz en el tratamiento de pacientes con NAV. No se debe iniciar el tratamiento con ZEVTERA® en pacientes con NAV. Además, en base a estudios post-hoc que muestran una tendencia a favor de Cefetoprole, se recomienda utilizar con precaución ZEVTERA® en pacientes con neumonía adquirida en el hospital y que posteriormente requieran ventilación.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos:
Susceptibilidad a Enterobacteriaceae:
Cefetoprole, al igual que otras cefalosporinas, es susceptible a la hidrólisis que pueda ser producida por enterobacterias incluyendo muchas de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas serina, clase B metalo-beta-lactamasas (entre otros). Por lo tanto, la información sobre la prevalencia de las enterobacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro (BLEE) debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar ZEVTERA® para el tratamiento.

Interferencia con pruebas serológicas:
Prueba de aglutinación directa (prueba de Coombs) seroconversión y el riesgo potencial de anemia hemolítica: El desarrollo de una prueba de aglutinación directa positiva puede ocurrir durante el tratamiento con una cefalosporina. En estudios clínicos, no hubo evidencias de anemia hemolítica. Sin embargo, la posibilidad de que la anemia hemolítica pueda ocurrir en asociación con el tratamiento de ZEVTERA® no se puede descartar. Los pacientes que sufren anemia durante o después del tratamiento con ZEVTERA® deben ser estudiados para esta posibilidad.

Posible interferencia con la prueba de creatinina sérica:
No se sabe si Cefetoprole, al igual que algunas otras cefalosporinas, interfiere con el ensayo de pirato alcalino para medir la creatinina sérica (reacción de Jaffe), que puede conducir a mediciones erróneamente altas de creatinina. Durante el tratamiento con ZEVTERA® se recomienda utilizar un método enzimático para medir la creatinina sérica.

Posible interferencia con la prueba de glucosa en la orina:
Debido a una posible interferencia con las pruebas que utilizan el cobre como técnica de reducción, se recomienda durante el tratamiento con ZEVTERA® utilizar un método enzimático para detectar glucosuria. Este medicamento contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio por dosis. Debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Se llevaron a cabo estudios in vitro para investigar las interacciones potenciales a nivel de las enzimas CYP. Sin embargo, como las concentraciones de cefetoprole utilizadas en estos estudios estaban limitadas por la solubilidad, el potencial de interacciones farmacológicas CYP no se pueden descartar.

Estudios in vitro demostraron que el Cefetoprole inhibe OATP1B1 y OATP1B3 con IC50 de 67,6 µM y 44,1 µM, respectivamente. ZEVTERA® puede aumentar las concentraciones de fármacos que se eliminan por OATP1B1 y OATP1B3, como las estatinas (pitavastatin, pravastatina, rosuvastatina, gliburida y bosentan).

No se han realizado estudios de interacciones clínicas. Se recomienda precaución cuando ZEVTERA® se administra junto con fármacos con estrecho margen terapéutico.

Incompatibilidades:
Este medicamento no debe mezclarse o administrarse simultáneamente con soluciones que contengan calcio (excepto la solución de Ringer lactato para inyección).

Este medicamento no se debe administrar de forma simultánea en el mismo sitio con: aciclovir sódico, sulfato de amikacina, clorhidrato de amiodarona, anfotericina B (coloidal), gluconato de calcio, acetato de caspofungina, ciprofloxacina, cisatracurio besilato, diazepam, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, dopamina clorhidrato, esomeprazol sódico, famotidina, filgrastim, sulfato de gentamicina, haloperidol lactato, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de hidroxicina, insulina humana regular, insulina lispro, clorhidrato de labetalol, levofloxacina, lidocaina clorhidrato, sulfato de magnesio, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de midazolam, nilotinib lactato, morfina sulfato, clorhidrato de moxifloxacina, clorhidrato de ondansetrón, pantoprazol sódico, fosfatos de potasio, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de remifentanilo, fosfato de sodio, sulfato de tobramicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Embarazo:
No existen estudios adecuados y bien controlados con ZEVTERA® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo postnatal. Como no hay datos disponibles en embarazos humanos, ZEVTERA® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia:
Los estudios en animales han demostrado que la excreción de Cefetoprole y/o sus metabolitos en la leche materna son de concentraciones bajas. Se desconoce si Cefetoprole se excreta en la leche humana. El riesgo de la diarrea y la infección micótica de las membranas mucosas durante la lactancia no se pueden descartar. La posibilidad de sensibilización debe tenerse en cuenta. Se recomienda interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con ZEVTERA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se han estudiado los efectos de Cefetoprole sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales con Cefetoprole no muestran efectos dañinos con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No hay estudios sobre los efectos de ZEVTERA® acerca de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, ZEVTERA® puede provocar mareos, por lo que se sugiere no conducir ni utilizar máquinas.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad:
En los estudios clínicos terapéuticos, 1.668 sujetos recibieron ZEVTERA®. Dentro de estos ensayos hubo un total de 1.239 sujetos (696 sujetos con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial y 543 sujetos con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (CSSTIs) que recibieron 500 mg tres veces al día), 389 sujetos (CSSTIs) que recibieron 500 mg dos veces al día y 40 sujetos (CSSTIs) que recibieron 750 mg dos veces al día. Las reacciones adversas más comunes que ocurren en ≥ 3% de los pacientes tratados con ZEVTERA® fueron náuseas, vómitos, diarrea, reacciones en el lugar de perfusión, hipersensibilidad (Incluyendo urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad de drogas) y disgeusia.

Con menos frecuencia, las reacciones adversas más serias incluyen: trombocitopenia, agranulocitosis, anafilia, colitis por Clostridium difficile, convulsiones, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) y falla renal.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la terapia y durante el seguimiento con frecuencias corres-

pondientes a: muy común (1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); poco frecuentes (1/10000 a <1/10000); muy raras (<1/10000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacciones adversas de los ensayos clínicos y los informes posteriores a la comercialización:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección por hongos (incluyendo vulvovaginal, oral e infecciones fúngicas cutáneas)
	Poco frecuentes: colitis por <i>Clostridium difficile</i>
La sangre y trastornos del sistema linfático	Poco frecuentes: eosinofilia ***, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia
	Desconocidas: Agranulocitosis *
Sistema inmunitario	Frecuentes: hipersensibilidad (incluyendo urticaria, erupción pruriginosa y la hipersensibilidad de drogas)
	Poco frecuentes: Anafilaxia
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Frecuentes: Hiponatremia
	Poco frecuentes: Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: insomnio, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
	Frecuentes: disgeusia, dolor de cabeza, mareos, somnolencia ***
Sistema nervioso	Desconocidas: Convulsiones **
	Poco frecuentes: disnea, dolor faringolaringeo ***, asma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
	Frecuentes: elevación de enzimas hepáticas (incluyendo AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: exantema (incluyendo macular, papular, maculopapular y erupción cutánea generalizada), prurito
	Poco frecuentes: Espasmos musculares ***
Trastornos hepato-biliares	Poco frecuentes: Insuficiencia renal
	Frecuentes: Reacciones en el sitio de aplicación
Piel y Tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Edema periférico
	Poco frecuentes: Aumento de triglicéridos en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de la glucosa en sangre.
Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo	Desconocidas: Prueba de Coombs directa Positivo
	* Basado en los informes posteriores a la comercialización. Dado que estas reacciones fueron informes espontáneos posterior a la comercialización, no es posible estimar la frecuencia, por lo tanto es categorizado como no conocido.
Trastornos renales y urinarios	*** Visto sólo en estudios eSSTI
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Exploraciones complementarias	

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
El reporte de sospechas de reacciones adversas durante la comercialización del medicamento es importante. Permitir el monitoreo médico continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento/ producto. Se les pide a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de reacciones adversas en el sitio snvg@anmat.gov.ar.

Sobredosis:
No hay información disponible sobre la sobredosis de ZEVTERA® en humanos. El total más alto de dosis diaria administrada en la Fase 1 de pruebas clínicas fue de 3 g (1 g cada 8 horas). En caso de sobredosis se debe tratar sintomáticamente. Las concentraciones plasmáticas de Cefetoprole pueden reducirse por hemodiálisis.

En caso de ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

Precauciones especiales de conservación:
Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
Conservar en su envase original para proteger de la luz.

Después de la reconstitución: 1 hora a 25°C y un máximo de 24 horas entre 2°C a 8°C.

Después de la dilución: Datos de estabilidad en estado químico y físico apoyan los tiempos totales para la reconstitución y la infusión (2,67 mg / ml) y se describen en la tabla siguiente:

Tiempo total por el cual la reconstitución y la infusión (incluyendo un período de 2 horas de infusión) deben ser cumplimentados:

Solución diluyente	Solución de infusión almacenada a 25°C		Solución de infusión almacenada entre 2°C a 8°C (heladera)
	Protegido de la luz	No protegido de la luz	Protegido de la luz
Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
Dextrosa 50 mg / ml (5%) Solución para inyección	12 horas	8 horas	96 horas
Solución de Ringer lactato para inyección	24 horas	8 horas	No aplica

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución / dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento son responsabilidad del operador.

Tanto el líquido reconstituido como la solución para perfusión no se deben congelar ni exponer directamente a la luz solar. Si la solución de infusión se almacena en la heladera, se debe equilibrar a la temperatura de la habitación antes de la administración. La solución para infusión no necesita estar al abrigo de la luz durante la administración.

Presentación:
Cada envase contiene 10 frascos-ampolla

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57985

Fecha última revisión:



-Biotoscana

Titular de la Autorización: Basilea Pharmaceutica Internacional Ltd. Grenzacherstrasse 487, PO Box 4005 Basilea, Suiza.

Elaborado por: Patheon UK Ltd. Covingham Swindon, Wiltshire, Reino Unido.

Importado para su comercialización por: Biotoscana Argentina. Av. Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As. en representación de Basilea Pharmaceutica Internacional Ltd. Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico.