

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zevtera 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo compacto o suelto de color entre blanco, amarillento y ligeramente parduzco.

El pH de la solución reconstituida está entre 4.5 y 5.5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zevtera está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en neonatos a término, lactantes, niños, adolescentes y adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), excluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica recomendada para pacientes adultos y pediátricos con función renal normal se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosificación en pacientes adultos y pediátricos con función renal normal o con insuficiencia renal leve (es decir, aclaramiento de creatinina [CL_{CR}] ≥ 50 mL/min)

Grupo de edad	Peso corporal (Kg)	Dosis ceftobiprol	Concentración de la solución para perfusión ^a	Tiempo de perfusión /Frecuencia
Adultos	-	500 mg	2 mg/mL	2 horas /Cada 8 horas
Adolescentes de 12 a < 18 años	≥ 50 kg	500 mg		
	< 50 kg	10 mg/kg		

Lactantes \geq 3 meses y Niños < 12 años	\geq 33 kg	500 mg	4 mg/mL	2 horas /Cada 8 horas
	< 33 kg	15 mg/kg		
Recién nacidos a término y lactantes < 3 meses,	\geq 4 kg	15 mg/kg		2 horas /Cada 12 horas
	< 4 kg	10 mg/kg		

^a Ver sección 6.6.

Para pacientes adultos y pediátricos de edad \geq 12 años, la concentración de ceftobiprol de la solución para perfusión es de 2 mg/ml. Para limitar el volumen de perfusión en pacientes pediátricos < 12 años de edad, la concentración de ceftobiprol de la solución de perfusión para estos pacientes es de 4 mg/ml.

En caso de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) debe considerarse el cambio a un antibiótico oral adecuado tras la finalización de un tratamiento con medocarilo de ceftobiprol sódico por vía intravenosa con una duración mínima de 3 días, dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zevtera en recién nacidos pretérmino. No se dispone de datos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y enfermedad renal terminal que requiere diálisis

No se requiere ajuste de dosis en los pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve (es decir, [CL_{CR}] entre 50 y 80 ml/min).

En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 30 a < 50 ml/min), en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal grave (CL_{CR} 10 ml/min a < 30 ml/min), y los pacientes adultos con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren diálisis, la dosis de Zevtera debe ajustarse como se muestra en la Tabla 2. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal (ERT).

Tabla 2. Dosificación en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 30 a < 50 mL/min), insuficiencia renal grave (CL_{CR} < 30 mL/min) o pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren diálisis

Grupo de edad	Aclaramiento de creatinina, CL _{CR} (ml/min) ^a	Dosis ceftobiprol	Concentración de la solución de infusión ^d	Tiempo de perfusión (horas)/Frecuencia
Adultos	30 a < 50	500 mg	2 mg/ml	2 horas/Cada 12 horas
	10 a < 30	250 mg		2 horas /Cada 24 horas
	ERT, incluyendo hemodialisis ^b	250 mg		
Adolescentes de 12 a < 18 años	30 a < 50	7,5 mg/kg		2 horas/Cada 12 horas
	10 a < 30	7,5 mg/kg ^c		
Niños de 6 a < 12 años	30 a < 50	7,5 mg/kg	2 horas /Cada 12 horas	
	10 a < 30	7,5 mg/kg ^c	2 horas /Cada 24 horas	
Lactantes \geq 3 meses	30 a < 50	10 mg/kg	2 horas /Cada 12 horas	

y Niños < 6 años	10 a < 30	10 mg/kg	4 mg/ml	2 horas /Cada 24 horas
Recién nacidos a término y lactantes < 3 meses, peso corporal \geq 4 kg	30 a < 50	15 mg/kg		2 horas /Cada 12 horas
	10 a < 30	15 mg/kg		2 horas /Cada 24 horas
Recién nacidos a término y lactantes < 3 meses, peso corporal < 4 kg	30 a < 50	10 mg/kg		2 horas /Cada 12 horas
	10 a < 30	10 mg/kg	2 horas /Cada 24 horas	

Nota: Todas las pautas posológicas se administran como una perfusión de 2 h con una dosis máxima permitida de 500 mg, independientemente del peso del paciente a menos que se especifique lo contrario

^a Calculado en mL/min/1,73 m² utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos. Se debe vigilar estrechamente el CL_{CR} y ajustar la dosis según la evolución de la función renal.

^b Cefotibiprol medocaril sódico es hemodializable; por lo tanto, Zevtera debe administrarse después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis..

^c Hasta una dosis máxima de 250 mg.

^d Ver sección 6.6.

Las recomendaciones de dosis para neonatos a término, lactantes, niños y adolescentes se basan en modelos farmacocinéticos. Debido a los datos clínicos limitados y a un aumento previsto de la exposición de cefotibiprol y su metabolito, Zevtera debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Pacientes con aclaramiento de creatinina > 150 ml/min

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

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía intravenosa.

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a los antibacterianos de la clase de la cefalosporina.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Dosificación superior a la dosis recomendada

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

Pacientes con trastornos convulsivos preexistentes

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

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se ha notificado colitis asociada a agentes antibacterianos y colitis pseudomembranosa con el uso de Zevtera y su gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe considerarse en pacientes que han sufrido diarrea durante o después de la administración de Zevtera (vea la sección 4.8). Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Zevtera y la administración de tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben administrarse.

Superinfección con organismos no sensibles

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

Toxicidad renal en animales

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

Precipitación con soluciones que contienen calcio

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

Limitaciones de los datos clínicos

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

Pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)

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

Interferencia con las pruebas serológicas

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

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

Interferencia potencial con la prueba de creatinina sérica

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

Interferencia potencial con la prueba de glucosa en orina

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

Este medicamento contiene 29 mg de sodio por dosis, equivalente al 14,5 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zevtera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron durante el tratamiento y el seguimiento, de acuerdo con estas frecuencias: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a $< 1/10$); poco frecuentes (1/1.000 a $< 1/100$); raras (1/10.000 a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

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

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia: acontecimientos adversos
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes: Infección fúngica (incluyendo infecciones fúngicas vulvovaginales, orales y cutáneas) Poco frecuentes: colitis por <i>Clostridioides difficile</i> (incluida la colitis pseudomembranosa)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: Eosinofilia, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia Frecuencia no conocida: Agranulocitosis
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Frecuentes: Reacciones hipersensibles (incluyendo urticaria, erupción pruriginosa e hipersensibilidad al medicamento) Poco frecuentes: Reacciones anafilácticas.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes: Hiponatremia Poco frecuentes: Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluyendo ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia Frecuencia no conocida: Convulsiones Convulsiones (incluyendo convulsiones, epilepsia, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, epilepsia mioclónica, mioclonías, fenómenos similares a convulsiones)

	y estado epiléptico)	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuentes:	Disnea, dolor faringolaríngeo, asma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas (incluso AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes:	Erupción cutánea (incluyendo erupción macular, papular, maculo-papular y generalizada), prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Poco frecuentes:	Espasmos musculares
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes:	Insuficiencia renal (incluidas posibles interacciones con fármacos nefrotóxicos)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes:	Reacciones en el sitio de perfusión
	Poco frecuentes:	Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes:	Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucemia
	Frecuencia no conocida:	Prueba de Coombs directa positiva

Población pediátrica

En un estudio clínico terapéutico en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad o con neumonía nosocomial, 94 sujetos de 3 meses a 17 años de edad recibieron Zevtera. En otros dos estudios clínicos, 64 sujetos de 3 meses a 17 años y 15 sujetos de 0 (nacimiento) a < 3 meses recibieron una dosis única de Zevtera. En general, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.:[https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es).

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otras cefalosporinas, código ATC: J01DI01

Mecanismo de acción

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

Mecanismos de resistencia

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

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

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

Sensibilidad a los puntos de corte

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

Microorganismo	Puntos de corte de la CMI (mg/l)	
	Sensible (\leq S)	Resistente (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluyendo SARM)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ^b	4	4
^a Evidencias insuficientes (insufficient evidence, IE).		
^b Basado en datos PK/PD de microorganismos Gram-negativos.		

Relación PK/PD

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

Eficacia clínica contra patógenos específicos

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

Eficacia clínica contra patógenos específicos

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

Staphylococcus aureus (incluyendo MRSA)

Streptococcus pneumoniae (incluyendo MDRSP]

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

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

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

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

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

Datos de estudios clínicos

Neumonía nosocomial

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

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La media (desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos de ceftobiprol en adultos sanos tras una dosis única de 500 mg administrados mediante perfusión durante 2 horas y para dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas mediante perfusión durante un periodo de 2 horas, se resumen en la Tabla 1 (ver sección 4.2). Las características farmacocinéticas fueron similares con la administración de dosis única y múltiple. Las características farmacocinéticas fueron similares entre las administraciones de dosis únicas y las múltiples.

Media (desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos de ceftobiprol en adultos sanos

Parámetros	Media (desviación estándar) Dosis única de 500 mg administrados mediante perfusión de 120 minutos	Media (desviación estándar) Dosis múltiples de 500 mg administrados cada 8 horas mediante perfusiones de 120 minutos
-------------------	--	---

C _{máx} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg • h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
t _{1/2} (horas)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (L/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Distribución

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

Metabolismo

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

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

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

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

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

Eliminación

Ceftobiprol se elimina fundamentalmente inalterado mediante excreción renal, con una semivida de aproximadamente 3 horas. El principal mecanismo responsable de la eliminación es la filtración glomerular, con algo de reabsorción activa. Después de la administración de una dosis única en adultos sanos, aproximadamente el 89 % de la dosis administrada se recupera en la orina como ceftobiprol activo (83 %), el metabolito de anillo abierto (5 %) y medocarilo de ceftobiprol (<1%).

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La estimación del aclaramiento de creatinina debe basarse en la fórmula de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real en pacientes adultos y la fórmula de Schwartz en pacientes pediátricos. Durante el

tratamiento con ceftobiprol se recomienda la utilización de un método enzimático de medición de la creatinina sérica (ver sección 4.4).

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

Se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.2). Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos se basan en modelos farmacocinéticos.

- Enfermedad renal terminal que precisa diálisis

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

No hay información suficiente para recomendar un ajuste de la dosis en pacientes pediátricos con CL_{CR} < 10 mL/min/1,73 m² o con enfermedad renal terminal que requiera diálisis.

- Pacientes con aclaramiento de creatinina >150 ml/min

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos poblacionales mostraron que la maduración de la tasa de filtración glomerular tiene un efecto sobre la farmacocinética de ceftobiprol en pacientes pediátricos de 1 año de edad y menores. Se requieren ajustes de dosis para neonatos a término, lactantes, niños y adolescentes con peso corporal < 50 kg (ver sección 4.2).

Concentraciones plasmáticas en la población pediátrica

Las exposiciones medias a Zevtera en sujetos pediátricos con función renal normal basadas en modelos PK poblacionales se resumen a continuación (ver sección 4.2) y son similares a las exposiciones medias observadas en adultos.

Media (desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos de ceftobiprol en sujetos pediátricos a partir de modelos PK poblacionales.

Grupo de edad	Régimen de dosificación	C _{max} (µg/mL)	AUC (h·µg/m)
---------------	-------------------------	--------------------------	--------------

Nacimiento a < 3 meses	15 mg/kg c12h ^a	31,1 (7,05)	298 (66,4)
De 3 meses a < 2 años	15 mg/kg c8h	30,3 (5,32)	278 (69,9)
2 a < 6 años	15 mg/kg c8h	30,8 (4,98)	266 (55,3)
6 a < 12 años	15 mg/kg c8h	35,2 (5,94)	312 (68,7)
12 a < 18 años	10 mg/kg c8h	26,6 (4,92)	245 (56,9)
Adultos	500 mg c8h	33,0 (4,83)	306 (35,7)

a- Pacientes con un peso corporal < 4 kg administrados 10 mg/kg c12h en infusión de 2h.

Sexo

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

Raza

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

Peso corporal

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Hidróxido de sodio

6.2. Incompatibilidades

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

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

Este medicamento no debe administrarse de manera simultánea mediante conexión en Y con:

Antivirales: Aciclovir sódico

Antibióticos: sulfato de amikacina, ciprofloxacino, sulfato de gentamicina, levofloxacino, hidrocloreuro de moxifloxacino, sulfato de tobramicina.

Antiarrítmico: hidrocloreuro de amiodarona
 Antifúngicos: anfotericina B (coloidal), acetato de caspofungina
 Tratamiento hipocalcemia: gluconato de calcio
 Agente bloqueante neuromuscular: besilato de cisatracurio
 Benzodiazepinas: diazepam, hidrocloreuro de midazolam
 Antihipertensivo: hidrocloreuro de diltiazem, hidrocloreuro de labetalol
 Antihistaminico: hidrocloreuro de difenhidramina, hidrocloreuro de hidroxicina
 Analépticos cardiorespiratorios: hidrocloreuro de dobutamina
 Dopaminérgicos: hidrocloreuro de dopamina
 Antiácidos: esomeprazol sódico, famotidina, pantoprazol sódico
 Tratamiento cáncer: filgrastim
 Antipsicótico: lactato de haloperidol
 Analgésicos: hidrocloreuro de hidromorfona, hidrocloreuro de meperidina, sulfato de morfina
 Hormonas: insulina humana estándar, insulina lispro
 Anestésicos: hidrocloreuro de lidocaína, hidrocloreuro de remifentanilo
 Anticonvulsivo: sulfato de magnesio
 Neuroléptico: hidrocloreuro de metoclopramida
 Inótrofos: lactato de milrinona
 Antieméticos: hidrocloreuro de ondansetrón
 Hipofosfatemia: fosfatos de potasio
 Fenotiazinas: hidrocloreuro de prometazina
 Laxantes: fosfatos de sodio.

6.3. Periodo de validez

Vial con polvo

4 años

Tras la reconstitución

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

Tras la dilución

Los datos de estabilidad química y física durante el uso son compatibles con los tiempos totales de reconstitución y perfusión de las soluciones de dilución de ceftobiprol de 2 mg/ml o 4 mg/ml descritos en las siguientes tablas:

Uso en adultos y adolescentes ≥ 12 años (2 mg/ml de ceftobiprol): Tiempo total en que deben completarse la reconstitución y la perfusión (incluido el período de infusión , ver Sección 4.2)

Diluyente de la solución de reconstitución	Diluyente de la solución de perfusión	Soluciones de perfusión conservadas a 25 °C		Soluciones de perfusión conservadas a 2 °C a 8 °C
		Protegidas de la luz	NO protegidas de la luz	Protegidas de la luz
Dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o Agua para preparaciones inyectables	Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable	24 horas	8 horas	96 horas
	Dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable	12 horas	8 horas	96 horas
	Solución inyectable de Ringer Lactato	24 horas	8 horas	No refrigerar o congelar

Uso en niños, lactantes y neonatos (< 12 años) (4 mg/ml de ceftobiprol): Tiempo total en que deben completarse la reconstitución y la perfusión (incluido el período de perfusión , ver Sección 4.2)

Diluyente de la solución de reconstitución	Diluyente de la solución de perfusión	Soluciones de perfusión conservadas a 25 °C	Soluciones de perfusión conservadas a 2 °C a 8° C
		NO protegidas de la luz	Protegidas de la luz
Dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o	Dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable	12 horas	24 horas
Agua para preparaciones inyectables	Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable	8 horas	8 horas

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

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

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

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para obtener información acerca de las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y/o diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los viales son de un solo uso.

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

Paso 1. Reconstitución

Para pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años que requieran una solución para perfusión con una concentración de ceftobiprol de 2 mg/ml, el polvo liofilizado debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables o con dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable .

Para los pacientes pediátricos < 12 años que requieran una solución para perfusión con una concentración de ceftobiprol de 4 mg/ml, el polvo liofilizado debe reconstituirse con 10 ml de dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable si se utiliza una dilución adicional con la misma solución diluyente (es decir, dextrosa

50 mg/ml (5%) solución inyectable ; o bien con 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables si se utiliza una dilución adicional con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable (ver tablas sección 6.3).

Agitar enérgicamente el vial hasta la disolución completa, que en algunos casos puede tardar hasta 10 minutos. El volumen del concentrado resultante es de aproximadamente 10,6 ml. Debe permitirse la disipación de la espuma y la solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para asegurar que el producto está en disolución y ausente de partículas. El concentrado reconstituido contiene 50 mg/ml de ceftobiprol (66,7 mg/ml de ceftobiprol medocaril sódico) y debe diluirse más antes de su administración. Se recomienda que la solución reconstituida se diluya inmediatamente. No obstante, si esto no es posible, la solución reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente hasta 1 hora, o en nevera hasta 24 horas.

Paso 2. Dilución (solución para perfusión)

Uso en pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años

Preparación de la dosis de 500 mg de la solución para perfusión de Zevtera (2 mg/ml de ceftobiprol).

Los 10 ml de solución reconstituida deben extraerse del vial e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) que contenga 250 ml de alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o solución inyectable de Ringer Lactato . La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5-10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma.

En adultos, debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 500 mg de Zevtera

En pacientes pediátricos ≥ 12 años el volumen a administrar es equivalente a la dosis calculada en mg/kg pero sin exceder un máximo de 500 mg de Zevtera (ver sección 4.2).

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

Los 5 ml de solución reconstituida deben extraerse del vial e inyectarse en un envase adecuado (p. ej. bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) que contenga 125 ml de alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o solución inyectable de Ringer lactato . La solución de perfusión debe invertirse suavemente unas 5-10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse agitar la mezcla enérgicamente para evitar la formación de espuma.

Debe perfundirse todo el contenido de la bolsa de perfusión para administrar la dosis de 250 mg de Zevtera.

Uso en pacientes pediátricos < 12 años

Preparación de Zevtera solución para perfusión a una concentración de 4 mg/ml de ceftobiprol

Administración mediante bolsas de perfusión , frascos o jeringas:

La solución de reconstitución preparada con 10 ml de dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable debe diluirse con la misma solución diluyente (es decir, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable). La solución de reconstitución preparada con 10 mL de agua para preparaciones inyectables debe diluirse con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable. .

Deben extraerse 10 ml de un recipiente de perfusión (por ejemplo, bolsas de perfusión de PVC o PE, frascos de vidrio) que contenga 125 ml de solución diluyente y sustituirse por 10 ml de la solución reconstituida extraída del vial. La solución para perfusión debe invertirse suavemente de 5 a 10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse la agitación enérgica para evitar la formación de espuma. El volumen a administrar es equivalente a la dosis calculada en mg/kg pero sin superar un máximo de 500 mg de Zevtera (ver sección 4.2).

Para la administración a través de una jeringa de 50 ml si la dosis calculada no excede de 200 mg 4 ml de la solución reconstituida (equivalente a 200 mg de ceftobiprol) preparada con dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o con agua para preparaciones inyectables deben extraerse del vial y diluirse con 46 ml del diluyente apropiado para la solución para perfusión (ver sección 6.3). La solución para perfusión debe invertirse suavemente de 5 a 10 veces para formar una solución homogénea. Debe evitarse la agitación enérgica para evitar la formación de espuma. El volumen a administrar es equivalente a la dosis calculada en mg/kg pero sin superar un máximo de 500 mg de Zevtera (ver sección 4.2).

Aspecto de la solución diluida

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

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

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublín 9,
D09 V504,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78691

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023