

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mabelio 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di ceftobiprololo (equivalenti a 666,6 mg di ceftobiprololo medocaril sodico). Dopo la ricostituzione, ogni ml di concentrato contiene 50 mg di ceftobiprololo (corrispondenti a 66,7 mg di ceftobiprololo medocaril sodico).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene approssimativamente 1,3 mmol (29 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Massa compatta o frantumata o polvere, di colore da bianco o giallognolo a leggermente bruno.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 4,5 e 5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mabelio è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4, 5.1):

- Polmonite acquisita in ospedale (HAP) esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (ventilator-associated pneumonia, VAP)
- Polmonite acquisita in comunità (CAP).

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Mabelio è di 500 mg somministrati ogni 8 ore tramite un'infusione endovenosa della durata di 2 ore. In caso di CAP, si può valutare la possibilità di passare a un appropriato antibiotico orale dopo aver completato un trattamento con ceftobiprololo medocaril sodico per via endovenosa della durata minima di 3 giorni, in base alla risposta clinica del paziente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mabelio nei bambini di età < 18 anni non sono state ancora stabilite. L'uso di Mabelio non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani, salvo nei casi di insufficienza renale da moderata a grave (vedere più avanti e paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (ovvero con clearance della creatinina [CL_{CR}] da 50 a 80 ml/min) non sono necessari aggiustamenti della dose. Nei pazienti con compromissione renale moderata (CL_{CR} da 30 a < 50 ml/min) la dose raccomandata di Mabelio è di 500 mg somministrati ogni 12 ore tramite un'infusione endovenosa della durata di 2 ore. Nei pazienti con compromissione renale grave (CL_{CR} < 30 ml/min) la dose raccomandata di Mabelio è di 250 mg somministrati ogni 12 ore tramite un'infusione endovenosa della durata di 2 ore. A causa della limitata disponibilità di dati clinici e del previsto aumento dell'esposizione a Mabelio e al suo metabolita, Mabelio deve essere impiegato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2).

Malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi

Il ceftobiprol medocaril sodico è emodializzabile. La dose raccomandata per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti o meno a emodialisi intermittente è di 250 mg somministrati una volta ogni 24 ore.

Pazienti con clearance della creatinina > 150 ml/min

All'inizio del trattamento il medico curante deve valutare la funzionalità renale del paziente basata sul valore di clearance della creatinina espresso in ml/minuto.

Nei pazienti che presentano un valore di clearance della creatinina superiore alla norma (> 150 ml/min), sulla base di considerazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche si raccomanda un prolungamento della durata dell'infusione fino a 4 ore (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati relativi all'esperienza con pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, poiché il ceftobiprol subisce un metabolismo epatico trascurabile e viene eliminato principalmente dai reni, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Mabelio deve essere ricostituito e quindi ulteriormente diluito (vedere paragrafo 6.6) prima della somministrazione tramite un'infusione endovenosa della durata di 2 ore.

Quando Mabelio viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, si possono formare dei precipitati. Evitare pertanto la miscelazione o la somministrazione simultanea nella stessa linea endovenosa di Mabelio e di soluzioni contenenti calcio, fatta eccezione per la soluzione iniettabile Ringer lattato (vedere paragrafi 4.4, 6.2)

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla classe di antibatterici cefalosporine.

Immediata e grave ipersensibilità (ad es. reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es. penicilline o carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Come con tutti gli agenti antibatterici beta-lattamici sono state segnalate reazioni da ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilassi). Qualora si verificassero reazioni da ipersensibilità gravi, il trattamento con Mabelio deve essere sospeso immediatamente e devono essere intraprese misure di emergenza adeguate.

Prima di iniziare il trattamento, si deve stabilire se il paziente ha un'anamnesi positiva per reazione di ipersensibilità grave a Mabelio, ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di agente beta-lattamico. Se Mabelio viene somministrato a pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità non grave ad altri agenti beta-lattamici, va prestata l'opportuna cautela.

Dosaggio superiore alla posologia raccomandata

Non sono disponibili dati clinici su dosi di Mabelio superiori a quelle raccomandate di 500 mg somministrati ogni otto ore.

Pazienti con disturbi convulsivi preesistenti

Le convulsioni sono state associate all'uso di Mabelio. Durante il trattamento con Mabelio, le convulsioni si sono verificate più frequentemente nei pazienti con disturbi del SNC/disturbi convulsivi preesistenti. Occorre quindi cautela nel trattare questi pazienti.

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Sono stati segnalati casi di colite associata ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa con l'uso di Mabelio, il cui livello di gravità può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto fondamentale prendere in considerazione tale diagnosi nei pazienti con diarrea durante o dopo la somministrazione di Mabelio (vedere paragrafo 4.8). Devono essere prese in considerazione l'interruzione della terapia con Mabelio e la somministrazione del trattamento specifico per il *Clostridium difficile*. I medicinali che inibiscono la peristalsi non devono essere somministrati.

Sovrainfezione con organismi non suscettibili

L'uso di Mabelio può causare un'iperproliferazione di microrganismi non sensibili, inclusi funghi. È necessario adottare misure adeguate in presenza di segni di sovrainfezione nel corso della terapia.

Tossicità renale negli animali

A dosi elevate di Mabelio negli animali è stata osservata una tossicità renale reversibile associata alla precipitazione di materiale farmaco-simile nei tubuli distali (vedere paragrafo 5.3). Sebbene la rilevanza clinica di tale osservazione non sia nota, è consigliabile correggere i casi di ipovolemia al fine di mantenere i normali livelli di escrezione urinaria nei pazienti trattati con Mabelio.

Precipitazione con soluzioni contenenti calcio

Quando Mabelio viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, possono verificarsi fenomeni di precipitazione. Evitare pertanto la miscelazione o la somministrazione simultanea nella stessa linea endovenosa di Mabelio e di soluzioni contenenti calcio, fatta eccezione per la soluzione iniettabile Ringer lattato (vedere paragrafo 6.2)

Limitazioni dei dati clinici

Non vi sono dati con ceftobiprololo nel trattamento della HAP (esclusa la VAP) e CAP in pazienti HIV positivi, pazienti affetti da neutropenia, pazienti immunocompromessi e pazienti con mielosoppressione. Si raccomanda cautela nel trattamento di tali pazienti.

Pazienti con polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)

Mabelio non ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di pazienti con VAP. In pazienti con VAP la terapia con Mabelio non deve essere iniziata (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, sulla base di un'analisi *post-hoc*, che ha mostrato una tendenza nei risultati a favore di ceftobiprololo, si raccomanda di utilizzare Mabelio con cautela nei pazienti con polmonite acquisita in ospedale (HAP) che richiedono successivamente la ventilazione.

Efficacia clinica nei confronti di agenti patogeni specifici

Suscettibilità alle Enterobacteriaceae

Ceftobiprololo, come altre cefalosporine, è suscettibile all'idrolisi che potrebbe essere causata dalle *Enterobacteriaceae*, tra cui molte delle beta-lattamasi ad ampio spettro (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL), carbapenemasi a serina, metallo-beta-lattamasi di classe B (tra gli altri). Pertanto è opportuno tenere in considerazione le informazioni sulla prevalenza delle *Enterobacteriaceae* che producono beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL) quando viene scelto Mabelio per il trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Interferenze con i risultati delle analisi sierologiche

Sieroconversione al test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs) e potenziale rischio di anemia emolitica

Durante il trattamento con una cefalosporina si può sviluppare positività al test diretto dell'antiglobulina. Negli studi clinici non sono emerse evidenze di anemia emolitica. Tuttavia, non può essere esclusa l'eventualità di un'anemia emolitica associata al trattamento con Mabelio. I pazienti che presentano anemia durante o dopo il trattamento con Mabelio devono essere sottoposti ad accertamenti per verificare questa possibilità.

Potenziale interferenza con l'esame della creatinina sierica

Non è noto se il ceftobiprololo, analogamente a quanto accade con altre cefalosporine, interferisca con l'analisi del picrato alcalino per la misurazione della creatinina sierica (reazione di Jaffé), determinando una possibile rilevazione erronea di ipercreatininemia. Durante il trattamento con Mabelio si raccomanda l'utilizzo di un metodo di misurazione enzimatico della creatinina sierica.

Potenziale interferenza con l'analisi del glucosio nelle urine

Durante il trattamento con Mabelio si raccomanda l'impiego di un metodo enzimatico per la determinazione della glicosuria, a causa della possibile interferenza con analisi basate sulla tecnica di riduzione del rame.

Questo medicinale contiene circa 1,3 mmol (29 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati condotti degli studi *in vitro* per esaminare le potenziali interazioni a livello degli enzimi CYP. Tuttavia, dal momento che le concentrazioni di ceftobiprololo utilizzate in questi studi erano limitate dalla solubilità, non è possibile escludere la possibilità di interazioni farmacologiche per CYP.

Studi *in vitro* hanno mostrato che il ceftobiprololo inibisce OATP1B1 e OATP1B3 con IC₅₀ di 67,6 µM e 44,1 µM, rispettivamente. Mabelio può aumentare le concentrazioni di farmaci eliminati da OATP1B1 e OATP1B3 come le statine (pitavastina, pravastina, rosuvastatina), gliburide e bosentan.

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione. Si consiglia cautela nei casi in cui Mabelio viene somministrato insieme a farmaci con un indice terapeutico ristretto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su Mabelio nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Data la mancanza di informazioni cliniche relative all'esposizione al farmaco in gravidanza, Mabelio non deve essere usato durante una gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato che ceftobiprololo/metaboliti sono escreti nel latte a basse concentrazioni. Non è noto se il ceftobiprololo è escreto nel latte materno e non si può escludere il rischio di diarrea e infezioni micotiche delle mucose in lattanti allattati al seno. Si deve prendere in considerazione la possibilità di una sensibilizzazione. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Mabelio, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di ceftobiprololo medocaril sulla fertilità negli esseri umani non sono stati studiati. Gli studi sugli animali con ceftobiprololo medocaril non evidenziano effetti nocivi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, poiché i capogiri sono fra gli effetti indesiderati comuni, si sconsiglia la guida di veicoli e l'uso di macchinari durante il trattamento con Mabelio.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mabelio è stato somministrato a 1.668 soggetti in studi clinici terapeutici. Nell'ambito di queste sperimentazioni si annoverano 1.239 soggetti in totale [(696 soggetti con polmonite acquisita in comunità e in ospedale e 543 soggetti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (complicated skin and soft tissue infections, cSSTI)] che hanno ricevuto 500 mg tre volte al giorno, 389 soggetti (con cSSTI) che hanno ricevuto 500 mg due volte al giorno e 40 soggetti (con cSSTI) che hanno ricevuto 750 mg due volte al giorno.

Le reazioni avverse più comuni verificatesi nel $\geq 3\%$ dei pazienti trattati con Mabelio sono state nausea, vomito, diarrea, reazioni in corrispondenza del sito d'infusione, ipersensibilità (compresi orticaria, eruzioni cutanee pruriginose e ipersensibilità al farmaco) e disgeusia.

Fra le reazioni avverse più serie, ma segnalate meno frequentemente, si annoverano trombocitopenia, agranulocitosi, anafilassi, coliti da *Clostridium difficile*, convulsioni, agitazione (compresi ansia, attacchi di panico e incubi) e insufficienza renale.

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono state segnalate nel corso della terapia e durante il follow-up con frequenze corrispondenti a: Molto comune (1/10); Comune (1/100, < 1/10); Non comune (1/1.000, < 1/100); Raro (1/10.000, < 1/1.000); Molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse ricavate dagli studi clinici e dalle segnalazioni dopo l'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: eventi avversi
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune: infezioni micotiche (comprese micosi vulvovaginali, orali e cutanee) Non comune: colite da <i>Clostridium difficile</i> **
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune: eosinofilia***, leucopenia, anemia, trombocitosi, trombocitopenia Non nota: agranulocitosi*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Comune: ipersensibilità (compresi orticaria, rash pruriginoso e ipersensibilità al farmaco) Non comune: anafilassi**
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune: iponatriemia Non comune: ipokaliemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune: insonnia, agitazione (compresi ansia, attacchi di panico e incubi)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune: disgeusia, cefalea, capogiri, sonnolenza*** Non nota: convulsioni***
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune: dispnea, dolore faringolaringeo***, asma
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, dispepsia
<i>Patologie epatobiliari</i>	Comune: innalzamento degli enzimi epatici (compresi AST, ALT, LDH e fosfatasi alcalina)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune: rash (compresi rash maculare, papulare, maculo-papulare e generalizzato), prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune: spasmi muscolari***
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune: insufficienza renale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune: reazioni in corrispondenza della sede di infusione Non comune: edema periferico
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune: innalzamento dei valori ematici di trigliceridi, creatinina, glucosio Non nota: positività al test diretto di Coombs (vedere paragrafo 4.4)
* In base alle segnalazioni dopo l'immissione in commercio. Tali reazioni sono state riportate come segnalazioni spontanee dopo l'immissione in commercio; non è pertanto possibile stimarne la frequenza in modo attendibile e per questo motivo vengono classificate con frequenza non nota. ** Vedere paragrafo 4.4. *** Reazione osservata esclusivamente negli studi su cSSTI	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni relative al sovradosaggio di Mabelio nell'uomo. La massima dose giornaliera totale somministrata durante le sperimentazioni di fase I è stata di 3 g (1 g ogni 8 ore). Se

si verifica un sovradosaggio, deve essere trattato in modo sintomatico. Le concentrazioni plasmatiche di ceftobipolo possono essere ridotte con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre cefalosporine, codice ATC: J01DI01

Meccanismo d'azione

Il ceftobipolo esercita la sua attività battericida legandosi a importanti proteine leganti la penicillina (penicillin-binding proteins, PBP) nelle speci suscettibili. Nei batteri Gram positivi, incluso lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), il ceftobipolo si lega alle PBP2a. Il ceftobipolo ha dimostrato di possedere un'attività *in vitro* contro ceppi con l'omologo divergente di *mecA* (*mecC* o *mecALGA251*). Il ceftobipolo si lega anche alle PBP2b dello *Streptococcus pneumoniae* (con resistenza intermedia alle penicilline), alle PBP2x dello *S. pneumoniae* (resistente alle penicilline) e alle PBP5 dell'*Enterococcus faecalis*.

Meccanismi di resistenza

Il ceftobipolo è inattivo contro i ceppi di Enterobacteriaceae che esprimono beta-lattamasi della classe A di Ambler, in particolare beta-lattamasi a spettro esteso (extended-spectrum β -lactamases, ESBL) di tipo TEM, SHV e CTX-M e carbapenemasi di tipo KPC, beta-lattamasi della classe B di Ambler e beta-lattamasi della classe D di Ambler, in particolare nelle varianti ESBL e carbapenemasi (OXA-48). Il ceftobipolo è inoltre inattivo contro ceppi che hanno alti livelli di espressione di beta-lattamasi della classe C di Ambler.

Il ceftobipolo è inattivo contro i ceppi di *P. aeruginosa* che esprimono enzimi appartenenti alla classe A di Ambler (ad es. PSE-1), classe B di Ambler (ad es. IMP-1, VIM-1, VIM-2) e classe D di Ambler (ad es. OXA-10). Inoltre, è inattivo contro gli isolati che hanno acquisito mutazioni nei geni regolatori che conducono a una derepressione dei livelli di espressione della beta-lattamasi cromosomica della classe C di Ambler o a una sovra-espressione della pompa di efflusso Mex XY.

Il ceftobipolo è inattivo contro i ceppi di *Acinetobacter* spp. che esprimono enzimi appartenenti alla classe A di Ambler (ad es. VEB-1), alla classe B di Ambler (ad es. IMP-1, IMP-4), alla classe D di Ambler (ad es. OXA-25, OXA-26) o che hanno una derepressione dei livelli di espressione della beta-lattamasi cromosomica di classe C di Ambler.

Breakpoint delle analisi di suscettibilità

I breakpoint delle concentrazioni minime inibenti (MIC) stabiliti dal Comitato europeo per i test di sensibilità agli antibiotici (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), sono i seguenti:

Patogeno	Breakpoint MIC (concentrazioni minime inibenti) (mg/l)	
	Suscettibile (\leq S)	Resistente (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluso MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EI ^a	EI ^a
Breakpoint non specie-specifico ^b	4	4

^a Evidenze insufficienti.
^b Valore basato sull'obiettivo farmacocinetico/farmacodinamico per i microrganismi Gram negativi.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

Come per altri agenti antimicrobici beta-lattamici, il tempo percentuale al di sopra della concentrazione minima inibente (minimum inhibitory concentration, MIC) dell'organismo infettante nell'intervallo di dosaggio (%T > MIC) ha dimostrato di essere il parametro meglio correlato all'efficacia di ceftobiprololo.

Efficacia clinica verso patogeni specifici

In studi clinici è stata dimostrata l'efficacia nei confronti dei seguenti patogeni in pazienti con HAP (esclusa la VAP) e CAP suscettibili al ceftobiprololo *in vitro*:

Staphylococcus aureus (incluso MRSA)
Streptococcus pneumoniae (incluso MDRSP)
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae

Attività antibatterica verso altri patogeni di rilievo

Non è stata definita l'efficacia clinica verso i seguenti patogeni, sebbene studi *in vitro* indichino una frequente sensibilità al ceftobiprololo in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti:

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

Dati *in vitro* indicano che le seguenti specie non sono sensibili al ceftobiprololo:

Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae
Burkholderia cepacia complex
Mycoplasma pneumoniae
Micobatteri
Nocardia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Dati provenienti da studi clinici

Polmonite acquisita in ospedale

Mabelio si è dimostrato efficace in uno studio di fase III randomizzato e ben controllato condotto su pazienti con polmonite acquisita in ospedale. Non si è potuta dimostrare la non inferiorità di Mabelio rispetto al farmaco di confronto nei pazienti affetti da VAP (ovvero pazienti che sviluppano una polmonite > 48 ore dopo l'avvio della ventilazione meccanica). Nella VAP, le percentuali di guarigione clinica fra i pazienti trattati con Mabelio sono state del 37,7% nel gruppo Mabelio (20 pazienti su 53) rispetto al 55,9% del gruppo ceftazidime più linezolid (33 pazienti su 59). Vedere anche paragrafi 4.1 e 4.4.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Mabelio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della polmonite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Concentrazioni plasmatiche

Nella Tabella 1 vengono riassunti i parametri farmacocinetici medi di Mabelio negli adulti relativi a una dose singola di 500 mg somministrata tramite un'infusione della durata di 2 ore e a dosi multiple di 500 mg somministrate ogni 8 ore tramite infusioni della durata di 2 ore. Le caratteristiche farmacocinetiche sono risultate simili per la somministrazione della dose singola e delle dosi multiple.

Parametri farmacocinetici medi (deviazione standard) di Mabelio negli adulti

Parametro	Dose singola da 500 mg somministrata tramite infusione di 120 minuti	Dosi multiple da 500 mg somministrate ogni 8 ore tramite infusione di 120 minuti
C _{max} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg•h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
t _{1/2} (ore)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (ml/min)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Distribuzione

Il ceftobiprololo si lega in maniera minima (16%) alle proteine plasmatiche e il legame è indipendente dalla concentrazione. Il volume di distribuzione del ceftobiprololo allo stato stazionario (18 litri) si avvicina al volume del liquido extracellulare nell'uomo.

Metabolismo

Il principio attivo di Mabelio è il ceftobiprololo medocaril sodico, che è il profarmaco della frazione attiva ceftobiprololo. La conversione dal profarmaco ceftobiprololo medocaril sodico alla sua frazione attiva, il ceftobiprololo, avviene in tempi rapidi ed è mediata da esterasi plasmatiche non specifiche. Le concentrazioni del profarmaco sono trascurabili e rilevabili nel plasma e nelle urine solo durante l'infusione. Il metabolita che risulta dalla scissione del profarmaco è il diacetile, che è un composto umano endogeno.

Il ceftobiprololo subisce un minimo metabolismo trasformandosi in un metabolita ad anello aperto, microbiologicamente inattivo. L'esposizione sistemica al metabolita ad anello aperto è risultata notevolmente inferiore rispetto a quella del ceftobiprololo, rappresentando circa il 4% dell'esposizione al composto progenitore in soggetti con normale funzionalità renale.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il ceftobiprololo è un inibitore dei trasportatori della captazione epatocitaria OATP1B1 e OATP1B3 ma non è un inibitore di PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Il ceftobiprololo è potenzialmente un substrato debole dei trasportatori della captazione delle cellule dei tubuli renali OAT1 e OCT2.

Il legame del ceftobiprololo alle proteine è basso (16%) e non agisce come substrato o inibitore della PgP. Il potenziale di interazione fra ceftobiprololo e altri medicinali è minimo, dal momento che viene metabolizzata solo una piccola parte di ceftobiprololo. Non sono pertanto previste interazioni farmacologiche di rilievo (vedere paragrafo 4.5).

Poiché il ceftobiprololo non è soggetto a secrezione tubulare e viene riassorbito solo in minima parte, non sono previste interazioni farmacologiche a livello renale.

Eliminazione

Il ceftobiprololo viene eliminato, essenzialmente immodificato mediante l'escrezione renale e ha un'emivita di circa 3 ore. Il principale meccanismo responsabile della sua eliminazione è la filtrazione glomerulare, con un parziale riassorbimento attivo. Dopo la somministrazione di una dose singola nell'uomo, circa l'89% della dose somministrata viene ritrovato nelle urine sotto forma di ceftobiprololo attivo (83%), metabolita ad anello aperto (5%) e ceftobiprololo medocaril (< 1%).

Linearità/non linearità

Il ceftobipolo ha un comportamento farmacocinetico lineare e indipendente dal tempo. La C_{max} e l'AUC di Mabelio aumentano in proporzione alla dose, variabile da 125 mg a 1 g. Le concentrazioni della sostanza attiva allo stato stazionario sono raggiunte durante il primo giorno della somministrazione; nei soggetti con normale funzionalità renale non si verifica un accumulo apprezzabile con il dosaggio ogni 8 ore.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Analogamente ad altri agenti antimicrobici beta-lattamici, è stato dimostrato che l'intervallo di tempo in cui la concentrazione plasmatica di Mabelio supera la concentrazione minima inibente del microrganismo infettante ($\%T > MIC$) ha una buona correlazione con l'efficacia negli studi clinici e preclinici di farmacocinetica/farmacodinamica.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

La stima della clearance della creatinina deve basarsi sulla formula di Cockcroft-Gault utilizzando il peso corporeo effettivo. Durante il trattamento con il ceftobipolo si raccomanda l'utilizzo di un metodo di misurazione enzimatico della creatinina sierica (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del ceftobipolo è simile nei volontari sani e nei soggetti con lieve insufficienza renale (CL_{CR} da 50 a 80 ml/min). L'AUC del ceftobipolo è risultata 2,5 e 3,3 volte più elevata nei soggetti con insufficienza renale rispettivamente moderata (CL_{CR} da 30 a < 50 ml/min) e grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min), rispetto a soggetti sani con funzionalità renale nella norma. Si raccomanda un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi

Le AUC del ceftobipolo e del suo metabolita ad anello aperto microbiologicamente inattivo risultano sostanzialmente aumentate nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di emodialisi rispetto a soggetti sani. In uno studio in cui sei soggetti dializzati con malattia renale allo stadio terminale hanno ricevuto una dose singola pari a 250 mg di Mabelio per infusione endovenosa, si è dimostrato che il ceftobipolo è emodializzabile con un rapporto di estrazione dello 0,7 (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con clearance della creatinina > 150 ml/min

La clearance sistemica del ceftobipolo (CL_{SS}) è risultata superiore del 40% in soggetti con una $CL_{CR} > 150$ ml/min rispetto a soggetti con normale funzionalità renale ($CL_{CR} = 80-150$ ml/min). Il volume di distribuzione era maggiore del 30%. In base a valutazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche, si raccomanda di prolungare la durata dell'infusione in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non è stata definita la farmacocinetica del ceftobipolo nei pazienti con compromissione epatica. Dal momento che il ceftobipolo subisce un metabolismo epatico trascurabile e viene prevalentemente escreto immodificato nelle urine, non si ritiene che la clearance di Mabelio sia compromessa in caso di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

I dati farmacocinetici di popolazione hanno mostrato che l'età, come parametro indipendente, non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del ceftobipolo. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose in pazienti anziani con normale funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

L'esposizione sistemica al ceftobipolo è risultata superiore nelle femmine rispetto ai maschi (del 21% per la C_{max} e del 15% per l'AUC); tuttavia la %T>MIC è risultata simile nei maschi e nelle femmine. Non si ritengono pertanto necessari aggiustamenti della dose in base al sesso.

Razza

Dalle analisi farmacocinetiche di popolazione (compresi i caucasici, i neri e altri gruppi) e da uno studio farmacocinetico dedicato condotto su soggetti giapponesi sani non sono emersi effetti dovuti alla razza sulla farmacocinetica del ceftobipolo. Non si ritengono pertanto necessari aggiustamenti della dose in base alla razza.

Peso corporeo

È stato eseguito uno studio su soggetti con obesità patologica. Non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una tossicità renale reversibile a carico dei tubuli distali, dovuta alla precipitazione di materiale farmaco-simile, è stata osservata a dosi elevate solo in piccoli animali quali ratti e marmosette e dopo somministrazione in bolo. Non è stata osservata la presenza di tossicità renale in animali a concentrazioni urinarie fino a 12 volte superiori a quelle osservate nell'uomo alla dose terapeutica. Sono state osservate convulsioni dopo la somministrazione di dosi sia singole che multiple con esposizioni pari a sei volte quella umana e superiori, in base alla C_{max} .

Un'irritazione in corrispondenza della sede di infusione, con conseguente formazione di trombi, è stata osservata in piccoli animali (ratti e marmosette) ma non nei cani. In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale nei ratti, il numero e la sopravvivenza della prole fino a quattro giorni dopo il parto erano diminuiti alle dosi tossiche per la madre. Non è nota la rilevanza di tutti questi dati per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Questo medicinale non deve essere miscelato né somministrato simultaneamente a soluzioni contenenti calcio (fatta eccezione per la soluzione iniettabile di Ringer lattato). Vedere paragrafi 4.2, 4.4, 6.6.

Questo medicinale non deve essere somministrato su una linea con punto di infusione a Y insieme a: aciclovir sodico, amikacina solfato, amiodarone cloridrato, amfotericina B (colloidale), calcio gluconato, caspofungin acetato, ciprofloxacina, cisatracurio besilato, diazepam, diltiazem cloridrato, difenidramina cloridrato, dobutamina cloridrato, dopamina cloridrato, esomeprazolo sodico, famotidina, filgrastim, gentamicina solfato, aloperidolo lattato, idromorfone cloridrato, idrossizina cloridrato, insulina umana regolare, insulina lispro, labetalolo cloridrato, levofloxacina, lidocaina cloridrato, magnesio solfato, meperidina cloridrato, metoclopramide cloridrato, midazolam cloridrato, milrinone lattato, morfina solfato, moxifloxacina cloridrato, ondansetron cloridrato, pantoprazolo sodico, fosfati di potassio, prometazina cloridrato, remifentanil cloridrato, fosfati di sodio, tobramicina solfato.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino di polvere

3 anni

Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica in uso della **soluzione ricostituita** (50 mg/ml) è stata dimostrata per 1 ora a 25 °C e fino a 24 ore a 2 °C–8 °C.

Dopo la diluizione

I dati sulla stabilità chimica e fisica in uso confermano i tempi totali di ricostituzione e infusione (2,67 mg/ml) descritti nella tabella qui di seguito:

Tempo totale entro cui la ricostituzione e l'infusione (incluso un periodo d'infusione di due ore, vedere paragrafo 4.2) devono essere completate.

Diluyente per soluzione per infusione	Soluzioni per infusione conservate a 25 °C		Soluzioni per infusione conservate a 2 °C–8 °C (frigorifero)
	Protette dalla luce	NON protette dalla luce	Protette dalla luce
Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile	24 ore	8 ore	96 ore
Destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile	12 ore	8 ore	96 ore
Ringer lattato soluzione iniettabile	24 ore	8 ore	Non refrigerare

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente, a meno che il metodo di ricostituzione/diluizione precluda il rischio di contaminazione microbiologica. Se il prodotto non è usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

La soluzione ricostituita e la soluzione per infusione non devono essere congelate né esposte alla luce solare diretta.

Se la soluzione per infusione è conservata in frigorifero, deve essere riportata alla temperatura ambiente prima della somministrazione. Non è necessario proteggere la soluzione per infusione dalla luce durante la somministrazione.

La preparazione e l'utilizzo della soluzione per infusione devono seguire le indicazioni riportate al paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e/o diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 20 ml in vetro di tipo I incolore con chiusura in elastomero bromobutilico di colore grigio esigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo di plastica blu.

Quantità della confezione: 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Mabelio deve essere ricostituito e quindi ulteriormente diluito prima dell'infusione.

Fase 1. Ricostituzione

Aggiungere al flaconcino 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili oppure di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile e agitare il flaconcino con forza fino alla completa dissoluzione della polvere, che in alcuni casi potrà richiedere fino a 10 minuti. Il volume del concentrato risultante è pari a 10,6 ml circa. Lasciare dissolvere l'eventuale schiuma formata e ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per assicurarsi della completa dissoluzione del medicinale e dell'assenza di particelle. Il concentrato ricostituito contiene 50 mg/ml di ceftobipolo e deve essere ulteriormente diluito prima della somministrazione. Si raccomanda di procedere immediatamente alla diluizione della soluzione ricostituita. Se però ciò non fosse possibile, la soluzione ricostituita può essere conservata a temperatura ambiente per un massimo di 1 ora, oppure in frigorifero per un massimo di 24 ore.

Fase 2. Diluizione

Preparazione della dose di 500 mg di Mabelio soluzione per infusione

Prelevare 10 ml di soluzione ricostituita dal flaconcino e iniettarli in un contenitore adatto (ades. sacche per infusione in PVC o PE, flaconi di vetro,) contenente 250 ml di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di Ringer lattato soluzione iniettabile. Capovolgere delicatamente la soluzione per infusione 5-10 volte, in modo da ottenere una soluzione omogenea. Evitare di agitare con forza per impedire la formazione di schiuma. L'intero contenuto della sacca per infusione deve essere infuso per somministrare una dose di 500 mg di Mabelio.

Preparazione di una dose di 250 mg di Mabelio soluzione per infusione in caso di pazienti con compromissione renale grave

Prelevare 5 ml di soluzione ricostituita dal flaconcino e iniettarli in un contenitore adatto (ades. sacche per infusione in PVC o PE, flaconi di vetro) contenente 125 ml di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile, di destrosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o di Ringer lattato soluzione iniettabile. Capovolgere delicatamente la soluzione per infusione 5-10 volte, in modo da ottenere una soluzione omogenea. Evitare di agitare con forza per impedire la formazione di schiuma. L'intero contenuto della sacca per infusione deve essere infuso per somministrare una dose di 250 mg di Mabelio.

La soluzione per infusione deve avere un aspetto da trasparente a leggermente opalescente e di colore giallastro. La soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per l'eventuale presenza di particelle prima della somministrazione e buttata se sono visibili particelle.

Informazioni più dettagliate sui tempi di completamento delle procedure di ricostituzione, diluizione e infusione sono riportate nel paragrafo 6.3.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CORREVIO 15 Rue du Bicentenaire, 92800 Puteaux, Francia (FR)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043060019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco