

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zevtera 500 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg keftobiproliä (666,6 mg keftobiprolimedokariilinaatriumia). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra konsentraattia sisältää 50 mg keftobiproliä (66,7 mg keftobiprolimedokariilinaatriumia).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää noin 1,3 mmol (29 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen, kellertävä tai hieman rusehtava kakku, murentunut kakku tai kuiva-aine.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 4,5–5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zevtera on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4, 5.1):

- Sairaalakeuhkokuume (HAP), ei kuitenkaan hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)
- Avohoitokeuhkokuume (CAP)

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Zevteran suositusannos on 500 mg 2 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona 8 tunnin välein. Avohoitokeuhkokuumeeseen kohdalla siirtymistä sopivaan suun kautta otettavaan antibioottiin voidaan harkita kliinisestä vasteesta riippuen, kun potilas on saanut keftobiprolimedokariilinaatriumia laskimoon vähintään 3 vuorokauden ajan.

Pediatriset potilaat

Zevteran turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden ja alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Zevteran käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, paitsi jos potilas sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. seuraava kohta ja kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilas sairastaa lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $[CL_{CR}]$ 50–80 ml/min). Jos potilas sairastaa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 30 – <50 ml/min), Zevteran suositusannos on 500 mg 2 tuntia kestäväenä laskimoinfusiona 12 tunnin välein. Jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} <30 ml/min), Zevteran suositusannos on 250 mg 2 tuntia kestäväenä laskimoinfusiona 12 tunnin välein. Koska kliinistä tietoa on rajallisesti ja altistuksen Zevteralle ja sen metaboliitille odotetaan lisääntyvän, Zevteraa tulisi antaa varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus

Keftobiprolimedokariilnatrium poistuu hemodialysissä. Suositusannos potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on 250 mg keftobiprolimedokariilnatriumia 24 tunnin välein riippumatta siitä, saako potilas ajoittaista hemodialyysihoitoa vai ei.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on >150 ml/min

Lääkettä määräävän lääkärin on arvioitava potilaan munuaistoiminta hoidon alussa ml/min-arvona ilmaistun kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on normaalia korkeampi (>150 ml/min), infuusioajan pidentämistä 4 tuntiin suositellaan farmakokineettisten/farmakodynaamisten seikkojen perusteella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta. Keftobiprolin maksametabolia on kuitenkin äärimmäisen vähäistä ja se eliminoituu pääasiassa munuaisteitse, joten annostuksen muuttamista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidetä tarpeellisena.

Antotapa

Zevtera on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan potilaalle 2 tuntia kestäväenä laskimoinfusiona.

Sakkautumista voi esiintyä, jos Zevteraa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia annetaan saman infuusioletkun kautta. Siksi Zevteraa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia, Ringerin laktaattia lukuun ottamatta, ei saa sekoittaa eikä antaa yhtä aikaa saman infuusioletkun kautta (ks. kohdat 4.4, 6.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys kefalosporiinin luokkaan kuuluville bakteerilääkkeille.

Välitön ja vakava yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio) beetalaktaameihin kuuluville bakteerilääkkeille (esim. penisilliinit tai karbapenemit)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Yliherkkyysreaktiot

Kaikkien beetalaktaamien ryhmään kuuluvien bakteerilääkkeiden lailla jopa satunnaisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita) on raportoitu. Vakavan yliherkkyysreaktion sattuessa Zevtera-hoito on viipymättä lopetettava ja riittävä ensiapuhoito aloitettava.

Ennen hoidon aloittamista on määritettävä, onko potilaalla esiintynyt aikaisempia yliherkkyysreaktioita Zevteralle, muille kefalosporiineille tai muuntotyypisille beetalaktameille. Varovaisuutta on tarpeen noudattaa, jos Zevteraa annetaan potilaalle, jolla on aikaisemmin esiintynyt ei-vakavaa yliherkkyyttä muille beetalaktaneille.

Suosittelun annoksen ylittävä annostus

Zevteran suositusannosta (500 mg) kahdeksan tunnin välein suuremmista annoksista ei ole kliinistä kokemusta.

Entuudestaan esiintyvät keskushermoston kouristushäiriöt

Kouristuksia on esiintynyt Zevtera-hoidon aikana. Kouristuksia esiintyi yleisimmin potilailla, joilla oli entuudestaan keskushermoston häiriöitä tai kouristushäiriöitä, minkä johdosta tällaisia potilaita tulisi hoitaa varoen.

*Clostridium difficile*n aiheuttama riipuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu Zevteran käytön yhteydessä, ja koliitin vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämän diagnoosin mahdollisuus on tärkeää ottaa huomioon, jos Zevtera-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy ripuli joko Zevteran annon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Zevtera-hoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -hoidon aloittamista tulee harkita. Peristaltiikkaa estävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee tällöin välttää.

Vastustuskykyisten organismien aiheuttama superinfektio

Zevteran käyttö voi aiheuttaa vastustuskykyisten organismien kuten sienten liikakasvua. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä, jos hoidon aikana saadaan näyttöä superinfektiosta.

Munuaistoksisuus eläimillä

Eläimillä suurten Zevtera-annosten käytön yhteydessä havaittiin korjaantuvaa munuaistoksisuutta, johon liittyi lääkkeen kaltaisen materiaalin sakkautumista distaaliin tubuluksiin (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta Zevteraa saavien potilaiden mahdollinen hypovolemia tulisi korjata normaalin virtsanerityksen varmistamiseksi.

Sakkautuminen kalsiumia sisältävien nesteiden vaikutuksesta

Sakkautumista voi esiintyä, jos Zevteraa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia annetaan saman infuusioletkun kautta. Siksi Zevteraa ja kalsiumia sisältäviä liuoksia, Ringerin laktaattia lukuun ottamatta, ei saa sekoittaa eikä antaa yhtä aikaa saman infuusioletkun kautta (ks. kohta 6.2).

Kliinisten tietojen rajoittuneisuus

Keftobiprolin käytöstä ei ole kokemuksia HAP (ei kuitenkaan VAP) ja CAP hoidossa HIV-positiivisilla potilailla, neutropeniaa sairastavilla potilailla, immuunivajepotilailla eikä myelosuppressiota sairastavilla potilailla. Hoidettaessa näitä potilaita on noudatettava varovaisuutta.

Potilaat, joilla on hengityskonehoitoon liittyvä keuhkokuume (VAP)

Zevteran ei ole osoitettu olevan tehokas hoitomuoto hengityskonehoitoon liittyvää keuhkokuumetta (ventilator-associated pneumonia, VAP) sairastaville potilailla. Zevtera-hoitoa ei tule aloittaa VAP-potilailla (ks. kohta 5.1). Tämän lisäksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta hoidettaessa Zevteralla sairaalakeuhkokuumeen (hospital-acquired pneumonia, HAP) saaneita potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaista hengityskonehoitoa.

Kliininen tehokkuus tiettyjä patogeeneja vastaan

Altius enterobakteereille

Keflobiproli muiden kefalosporiinien tavoin on altis hydrolyysille, jonka aiheuttajana saattavat olla mm. monet enterobakteerien tuottamista laajakirjoisista beetalaktamaaseista (extended spectrum beta-lactamase, ESBL), seriinikarbapenemaasit ja luokan B metallobeetalaktamaasit. Tämän johdosta Zevtera-hoitoa harkitessa on otettava huomioon tiedot laajakirjoisia beetalaktamaaseja tuottavien enterobakteerien esiintyvyydestä (ks. kohta 5.1).

Vaikutus serologisiin testeihin

Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin kokeen) serokonversio ja mahdollinen hemolyyttisen anemian riski

Kefalosporiinihoito saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa. Kliinisissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä hemolyyttisestä anemiasta. Hemolyyttisen anemian kehittymismahdollisuutta Zevtera-hoidon yhteydessä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Potilaat, joilla on anemiaa Zevtera-hoidon aikana tai sen jälkeen, on tutkittava tämän mahdollisuuden varalta.

Mahdollinen vaikutus seerumin kreatiniinimääritykseen

Ei tiedetä, vaikuttaako keftobiprolin joidenkin muiden kefalosporiinin tavoin alkaliseen pikraattiin perustuvaan seerumin kreatiniinimääritykseen (Jaffén reaktio), mikä voi johtaa virheelliseen korkeisiin tuloksiin tässä määrityksessä. Zevtera-hoidon aikana seerumin kreatiniiniarvon määrittämiseen suositellaan entsyymattista menetelmää.

Mahdollinen vaikutus virtsan glukoosimääritykseen

Zevtera-hoidon aikana glykosurian toteamiseen suositellaan entsyymattista menetelmää, sillä lääke saattaa vaikuttaa kuparin pelkistymismenetelmää hyödyntäviin määrityksiin.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,3 mmol (29 mg) natriumia annosta kohden. Vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimuksia on tehty mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi CYP-entsyymien ja kuljettajaproteiinien tasolla. Liukoisuus rajoitti kuitenkin näissä tutkimuksissa käytettyjä keftobiprolipitoisuuksia, joten CYP-lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että keftobiprolin inhiboi proteiineja OATP1B1 ja OATP1B3 IC50s-arvoilla 67,6 µM ja 44,1 µM, tässä järjestyksessä. Zevtera saattaa lisätä OATP1B1:n ja OATP1B3:n eliminoimien lääkeaineiden, kuten statiinien (pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini), glyburidin ja bosentaanin pitoisuuksia.

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Zevteraa on syytä antaa varoen sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia Zevteralla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Koska tietoa ihmisen raskaudenaikaisesta altistuksesta ei ole, Zevteraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet keftobiprolin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Ei tiedetä, erittyykö keftobiprolin ihmisen rintamaitoon, mutta imeväiseen kohdistuvaa ripulin ja limakalvojen sieninfektion riskiä ei voida sulkea pois. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zevtera-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Keftobiprolin vaikutusta raskauteen ei ole tutkittu ihmisellä. Keftobiprolimedokariililla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on kuitenkin lääkkeen yleinen haittavaikutus, joten ajamista ja koneiden käyttöä ei suositella Zevtera-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä hoitotutkimuksissa 1 668 tutkittavaa sai Zevtera-valmistetta. Näissä tutkimuksissa yhteensä 1 239 tutkittavaa (joista 696:lla oli avohoitokeuhkokuume tai sairaalakeuhkokuume ja 543:lla jokin komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio, cSSTI) sai 500 mg keftobiproolia kolme kertaa vuorokaudessa, 389 tutkittavaa (cSSTI) sai 500 mg keftobiproolia kahdesti vuorokaudessa ja 40 tutkittavaa (cSSTI) sai 750 mg keftobiproolia kahdesti vuorokaudessa.

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi $\geq 3\%$:lla Zevteralla hoidetuista potilaista olivat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, infuusiokohdan reaktiot, yliherkkyys (mukaan lukien nokkosihottuma, kutiseva ihottuma ja lääkeyliherkkyys) ja dysgeusia.

Harvemmin raportoituja mutta vakavampia haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, agranulosytoosi, anafylaksia, *Clostridium difficile* -koliitti, kouristukset, kiihtymys (mukaan lukien ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja painajaiset) sekä munuaisten vajaatoiminta.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin hoidon ja seurannan aikana, ja niiden yleisyydet ovat: hyvin yleinen (1/10); yleinen (1/100, <1/10); melko harvinainen (1/1 000, <1/100); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000); hyvin harvinainen (<1/10 000); tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin):

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittatapahumat	
<i>Infektiot</i>	Yleinen:	Sieni-infektiot (mukaan lukien ulkoisten sukuelimien ja emättimen sieni-infektiot sekä suun ja ihon sieni-infektiot)
	Melko harvinainen:	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti**
<i>Veri ja imukudos</i>	Melko harvinainen:	Eosinofilia***, leukopenia, anemia, trombosytoosi, trombosytopenia
	Tuntematon:	Agranulosytoosi*
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen:	Yliherkkyys (mukaan lukien nokkosihottuma, kutiseva ihottuma ja lääkeyliherkkyys)
	Melko harvinainen:	Anafylaksia**
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleinen:	Hyponatremia
	Melko harvinainen:	Hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen:	Unettomuus, kiihtymys (mukaan lukien ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja painajaiset)
<i>Hermosto</i>	Yleinen:	Dysgeusia, päänsärky, huimaus, uneliaisuus***
	Tuntematon:	Kouristukset***
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Melko harvinainen:	Hengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu***, astma
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, dyspepsia
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleinen:	Maksaentsyymiarvojen (mukaan lukien ASAT, ALAT, LDH ja alkalinen fosfataasi) nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen:	Ihottuma (mukaan lukein makulaarinen, papulaarinen, makulopapulaarinen ja yleistynyt ihottuma), kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinainen:	Lihasspasmit***
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittatapah tumat	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen: Melko harvinainen:	Infuusiokohdan reaktiot Perifeerinen turvotus
<i>Tutkimukset</i>	Melko harvinainen: Tuntematon:	Veren triglyseridiarvojen nousu, veren kreatiniiniarvon nousu, veren glukoosiarvon nousu Positiivinen tulos Coombsin kokeessa (ks. kohta 4.4)
<p>* Perustuu markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Nämä olivat valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitettuja reaktioita. Niiden yleisyyttä ei voida luotettavasti arvioida, joten se on luokiteltu tuntemattomaksi.</p> <p>** Ks. kohta 4.4</p> <p>*** Havaittiin vain cSSTI-tutkimuksissa</p>		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten pyydetään kertomaan mitään epäillyt haittavaikutukset: www.fimea.fi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55, FI-00034.

4.9 Yliannostus

Tietoa ihmisten Zevtera-yliannostuksesta ei ole saatavana. Suurin vaiheen 1 tutkimuksissa käytetty kokonaisvuorokausiannos oli 3 g (1 g 8 tunnin välein). Mahdollisissa yliannostustapauksissa potilaalle tulee antaa oireenmukaista hoitoa. Plasman keftobiprolipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DI01

Vaikutusmekanismi

Keftobiprolin bakterisidinen vaikutus johtuu sen voimakkaasta sitoutumisesta tärkeisiin penisilliiniä sitoviin proteiineihin (penicillin-binding proteins, PBP), sille herkissä kannoissa. Grampositiivisissa bakteerikannoissa, mukaan lukien metisilliiniresistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA), keftobiproli sitoutuu PBP2a:han. Keftobiprolin on todettu tehoavan *in vitro* myös kantoihin, joiden *mecA*-homologi poikkeaa normaalista (*mecC* tai *mecALGA251*). Keftobiproli sitoutuu tiukasti myös *Streptococcus pneumoniae* -bakteerien (kohtalaisen herkkiä penisilliinille) PBP2b:hen, *S. pneumoniae* -bakteerien (resistenttejä penisilliinille) PBP2x:ään ja *Enterococcus faecalis* -bakteerien PBP5:een.

Resistenssimekanismit

Keftobiprolilla ei ole vaikutusta Amblerin luokan A beetalaktamaaseja, erityisesti TEM-, SHV- ja CTX-M-tyypin laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) ja KPC-tyypin karbapenemaaseja, Amblerin luokan B beetalaktamaaseja, Amblerin luokan D beetalaktamaaseja (erityisesti ESBL-kannat) ja karbapenemaaseja (OXA-48) ilmaiseviin enterobakteerikantoihin. Keftobiprolilla ei myöskään ole vaikutusta Amblerin luokan C beetalaktamaaseja suuria määriä ilmaiseviin kantoihin

Keftobiprolilla ei ole vaikutusta *P. aeruginosa*-kantoihin, jotka ilmaisevat Amblerin luokkaan A (esim. PSE-1), Amblerin luokkaan B (esim. IMP-1, VIM-1, VIM-2) ja Amblerin luokkaan D (esim. OXA-10) kuuluvia entsyymejä. Sillä ei ole myöskään vaikutusta eristettyihin kantoihin, joiden säätelevissä geeneissä on tapahtunut mutaatioita, minkä seurauksena Amblerin luokan C beetalaktamaasin ilmentäminen kromosomitasolla on pienentynyt tai Mex XY -effluksipumpun ilmentäminen on suurentunut.

Keftobiprolilla ei ole vaikutusta *Acinetobacter* spp. -kantoihin, jotka ilmentävät Amblerin luokkaan A (esim. VER-1), Amblerin luokkaan B (esim. IMP-1, IMP-4), Ablerin luokkaan D (esim. OXA-25, OXA-26) kuuluvia entsyymejä tai joiden Amblerin luokan C beetalaktamaasin ilmentäminen kromosomitasolla on pienentynyt.

Herkkyystestien rajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittämät pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) herkkyysrajat ovat seuraavat:

Taudinaiheuttaja	MIC-rajat (mg/l)	
	Herkkä (≤ H)	Resistentti (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (mukaan lukien MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Enterobakteerit	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a
Ei-lajikohtainen herkkyysraja ^b	4	4

^a Riittävä näyttöä ei ole.
^b Perustuu gramnegatiivisten organismien farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen kohdearvoon.

PK/PD-suhde

Kuten muidenkin beetalaktaami-mikrobilääkkeiden kohdalla, tartuttavan organismin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) ylittävä prosenttiluku kautta annosteluintervalli (%T > MIC) on osoittautunut parhaiten keftobiprolin tehokkuutta kuvaavaksi parametriksi.

Kliininen teho tiettyjä taudinaiheuttajia kohtaan

Keftobiprolin tehokkuus osoitettiin sairaalakeuhkokuumeeseen (ei VAP) ja avohoitokeuhkokuumeeseen sairastuneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa seuraavia keftobiprolille herkkiä taudinaiheuttajia kohtaan *in vitro*.

Staphylococcus aureus (mukaan lukien MRSA)
Streptococcus pneumoniae (mukaan lukien MDRSP)
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae

Antibakteerinen vaikutus muihin tärkeisiin taudinaiheuttajiin

Kliinistä tehoa seuraavia taudinaiheuttajia kohtaan ei ole vahvistettu, mutta *in vitro* -tutkimusten mukaan ne ovat usein herkkiä keftobiprolille mikäli hankinnaisia resistenssimekanismeja ei ole:

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

In vitro -tietojen mukaan seuraavat lajit eivät ole herkkiä keftobiprolille:

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Burkholderia cepacia complex

Mycoplasma pneumoniae
Mykobakteerit
Nocardia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Sairaalakeuhkokuume

Zevtera osoittautui tehokkaaksi sairaalakeuhkokuumetta sairastavien potilaiden hoidossa hyvin kontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa. Zevteran ja vertailuhoidon yhdenvertaisuutta ei pystytty osoittamaan hengityskonehoitoon liittyvää keuhkokuumetta sairastavien potilaiden (eli potilaiden, joille kehittyi keuhkokuume > 48 tuntia hengityskonehoidon aloittamisen jälkeen) hoidossa. Zevtera-hoitoa saaneiden potilaiden kliiniset paranemisprosentit olivat 37,7 % Zevtera-ryhmässä (20 potilasta 53:sta) ja 55,9 % keftatsidiimin ja linetsolidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (33 potilasta 59:stä). Katso myös kohdat 4.1 ja 4.4.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zevteran käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän keuhkokuumeen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Pitoisuudet plasmassa

Zevteran keskimääräiset farmakokineettiset parametrit aikuisilla tunnin kestävässä infuusiona annetun 500 mg:n keftobiprolimedokariilinatiumin kerta-annoksen ja 2 tunnin infuusiona 8 tunnin välein toistuvasti annettujen 500 mg:n annosten jälkeen on esitetty yhteenvetona taulukossa 1. Farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaiset sekä kerta-annoksen jälkeen että toistuvassa annostelussa.

Zevteran keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit aikuisilla

Parametri	500 mg:n kerta-annos 120 minuuttia kestävässä infuusiona	Useita 500 mg:n annoksia 120 minuuttia kestävinä infuusiona 8 tunnin välein
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} (tuntia)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (l/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Jakautuminen

Keftobiproli sitoutuu plasman proteiineihin erittäin vähäisessä määrin (16 %) ja riippumatta pitoisuudesta. Keftobiprolin vakaan tilan jakautumistilavuus (18 litraa) on likimäärin sama kuin ihmisen soluväliaineen tilavuus.

Metabolia

Zevteran vaikuttava aine on keftobiprolimedokariilinatiumi, joka on aktiivisen keftobiprolinin aihiolääke. Muuttuminen aktiiviseksi keftobiproliksi on nopeaa ja tapahtuu plasman epäspesifisten esteraasien välityksellä. Aihiolääkkeen pitoisuudet jäivät hyvin pieniksi, ja ne voidaan mitata plasmasta ja virtsasta vain infuusion aikana. Aihiolääkkeen pilkkomisen tuloksena saatava metaboliitti on diasetyyli, joka on ihmisessä endogeenisesti esiintyvä molekyyli.

Keftobiproli metaboloituu mikrobiologisesti inaktiiviseksi avorenkaiseksi metaboliitiksi vain hyvin vähäisessä määrin. Keftobiprolialtistukseen verrattuna systeeminen altistus avorenkaiselle metaboliitille oli huomattavasti vähäisempää; se oli noin 4 % lähtöainealtistuksesta henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

In vitro –tutkimukset osoittivat, että keftobiproli on hepatosyyttien sisäänoton kuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 estäjä, mutta se ei estä proteiinien PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 tai OCT2 toimintaa. Keftobiproli on mahdollisesti munuaisten tubulusolujen sisäänoton kuljettajaproteiinien OAT1 ja OCT2 heikko substraatti.

Keftobiproli sitoutuu proteiineihin vain vähäisessä määrin (16 %), eikä se ole PgP:n estäjä tai substraatti. Muiden lääkkeiden ja keftobiprolin yhteisvaikutuspotentiaali on hyvin pieni, sillä vain pieni osa keftobiprolista metaboloituu. Siksi mitään merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.5).

Keftobiproli ei erity munuaistiehyiden kautta ja vain murto-osa siitä imeytyy takaisin elimistöön, joten munuaisiin kohdistuvia lääkeyhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

Eliminaatio

Keftobiproli erittyy pääasiassa muuttumattomassa muodossa munuaisteitse, ja sen puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Pääasiallinen eliminaatiomekanismi on glomerulusfiltraatio, ja pieni osa lääkeaineesta imeytyy takaisin elimistöön. Ihmiselle annetun kerta-annoksen jälkeen noin 89 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan aktiivisena keftobiproliina (83 %), avorenkaisena metaboliittina (5 %) ja keftobiproliimedokariilina (<1 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftobiprolin farmakokinetiikka on lineaarista ja ajasta riippumatonta. Zevteran C_{max} ja AUC suurenevät suhteessa annokseen annosalueella 125 mg – 1 g. Vaikuttavan aineen pitoisuuksissa saavutetaan vakaa tila annostelun ensimmäisenä päivänä; havaittavaa kertymistä ei tapahdu 8 tunnin välein tapahtuvassa annostelussa henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kliinisissä ja prekliinisissä farmakokineettisissä/farmakodynaamisissa tutkimuksissa on todettu, että muiden beetalaktaamien ryhmään kuuluvien mikrobilääkkeiden tavoin aika, jolloin Zevteran pitoisuus plasmassa on taudinaiheuttajaorganismien kasvua estävää pienintä pitoisuutta korkeampi (% T>MIC), korreloi parhaiten valmisteen tehon kanssa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kreatiniinipuhdistuman arvioinnin tulee perustua Cockcroft-Gaultin kaavaan ja potilaan todelliseen painoon. Keftobiprolihoidon aikana seerumin kreatiniiniarvon määrittämiseen suositellaan entsymaattista menetelmää (ks. kohta 4.4).

Keftobiprolin farmakokinetiikka on samanlaista terveillä vapaaehtoisilla ja lievää munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 50–80 ml/min) sairastavilla henkilöillä. Verrattuna terveisiin henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, keftobiprolin AUC oli 2,5 kertaa suurempi keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 30 – <50 ml/min) sairastavilla henkilöillä ja 3,3 kertaa suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} <30 ml/min) sairastavilla henkilöillä. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta tulisi mukauttaa (ks. kohta 4.2).

Dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus

Keftobiprolin ja mikrobiologisesti inaktiivisen avorenkaisen metaboliitin AUC-arvot suurenevät merkittävästi loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla, hemodialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla verrattuna terveisiin henkilöihin. Eräissä tutkimuksissa, jossa kuudelle loppuvaiheen munuaissairautta sairastavalle ja hemodialyysihoitoa saavalle potilaalle annettiin yksi 250 mg:n kerta-annos Zevteraa laskimoinfuusiona, hemodialyysin osoitettiin pystyvän poistamaan keftobiproli suhteessa 0,7 (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on >150 ml/min

Keftobiproliin systeeminen puhdistuma (CL_{SS}) oli 40 % suurempi henkilöillä, joiden CL_{CR} oli >150 ml/min verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti ($CL_{CR} = 80\text{--}150$ ml/min). Jakautumistilavuus oli 30 % suurempi. Tässä potilasryhmässä suositellaan infuusioajan pidentämistä farmakokineettisten/farmakodynaamisten seikkojen perusteella (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Keftobiproliin farmakokineetiikkaa ei ole vahvistettu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keftobiproli metaboloituu maksassa vain hyvin vähäisessä määrin ja erittyy enimmäkseen muuttumattomassa muodossa virtsaan, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan Zevteran puhdistumaan (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisten tietojen perusteella potilaan ikä ei itsessään vaikuta keftobiproliin farmakokineetiikkaan. Iäkkään potilaan annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Systeeminen keftobiproliin altistus oli suurempi naisilla kuin miehillä (21 % C_{max} -arvon ja 15 % AUC-arvon kohdalla), mutta % T>MIC oli sekä miehillä että naisilla samaa luokkaa. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu

Populaatiofarmakokineettiset analyysit (valkoihoisilla, tummaihoisilla ja muilla ryhmillä) ja terveillä japanilaisilla henkilöillä tehty farmakokineettinen tutkimus osoittivat, että rotu ei vaikuta keftobiproliin farmakokineetiikkaan. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa rodun perusteella.

Paino

Sairaalloisen lihavilla henkilöillä on tehty yksi tutkimus. Annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkkeen kaltaisen materiaalin sakkautumisesta johtuvaa, korjaantuvaa munuaistoksisuutta distaalisisä tubuluksissa todettiin rottien ja silkkiapinoiden kaltaisilla pieneläimillä vain suuria annoksia käytettäessä ja bolusannosten antamisen jälkeen. Munuaistoksisuutta ei todettu eläimillä, kun virtsan lääkeainepitoisuudet olivat enintään 12-kertaisia verrattuna ihmisten terapeuttisella annoksella saavutettaviin pitoisuuksiin. Kouristuksia todettiin sekä kerta-annosten jälkeen että toistuvassa annostelussa altistuksilla, jotka olivat C_{max} -arvon perusteella vähintään kuusinkertaisia ihmisen altistukseen verrattuna.

Veritulppamuodostukseen johtanutta infuusiokohdan ärsytystä todettiin pieneläimillä (rotilla ja silkkiapinoilla) mutta ei koirilla. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneissä tutkimuksissa poikasten määrä ja eloonjäänti 4 vuorokautta synnytyksen jälkeen pienivät emolle toksisilla annoksilla. Kaikkien näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa eikä antaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävien liuosten kanssa (**Ringerin laktaattia lukuun ottamatta**). Ks. kohdat 4.2, 4.4, 6.6.

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa Y-letkun kautta samanaikaisesti seuraavien kanssa:

Asykloviirinaatrium, amikasiinisulfaatti, amiodaronihydrokloridi, amfoterisiini B (kolloidinen), kalsiumglukonaatti, kaspofungiiniasetaatti, siprofloksasiini, sisatrakuuribesilaatti, diatsepaami, diltiatseemihydrokloridi, difenhydramiinihydrokloridi, dobutamiinihydrokloridi, dopamiinihydrokloridi, esomepratsolinatrium, famotidiini, filgrastiimi, gentamisiinisulfaatti, haloperidolilaktaatti, hydromorfonihydrokloridi, hydroksitsiinihydrokloridi, tavallinen ihmisinsuliini, insuliini lispro, labetalolihydrokloridi, levofloksasiini, lidokaiinihydrokloridi, magnesiumsulfaatti, meperidiinihydrokloridi, metoklopramidihydrokloridi, midatsolaamihydrokloridi, milrinonilaktatti, morfiinisulfaatti, moksifloksasiinihydrokloridi, ondansetronihydrokloridi, pantopratsolinatrium, kaliumfosfaatit, prometatsiinihydrokloridi, remifentaliinihydrokloridi, natriumfosfaatit, tobramysiinisulfaatti.

6.3 Kesto aika

Kuiva-ainetta sisältävä injektio pullo

4 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatetun liuoksen (50 mg/ml) kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 1 tunnin ajalta 25 °C:ssa ja enintään 24 tunnin ajalta 2 °C–8 °C:ssa.

Laimentamisen jälkeen

Kemiallista ja fysikaalista käytönaikaista säilyvyyttä koskevat tiedot tukevat seuraavassa taulukossa annettuja, laimennusta ja infuusiota (2,67 mg/ml) koskevia kokonaisaikoja:

Kokonaisaika, jonka kuluessa valmiste on saatettava käyttökuntoon ja annettava infuusiona (mukaan lukien 2 tunnin mittainen infuusiojakso, ks. kohta 4.2)

Infusionesteen laimennin	Infusionesteen säilytys 25 °C:ssa		Infusionesteen säilytys 2 °C–8 °C:ssa (jääkaapissa) Valolta suojattuna
	Valolta suojattuna	Ei valolta suojattuna	
Injektionesteenä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)	24 tuntia	8 tuntia	96 tuntia
Injektionesteenä glukoosi (dekstroosi) 50 mg/ml (5 %)	12 tuntia	8 tuntia	96 tuntia
Injektionesteenä Ringerin laktaatti	24 tuntia	8 tuntia	Ei saa säilyttää jääkaapissa

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, paitsi mikäli käyttökuntoon saattamismenetelmä/liuottamismenetelmä estää mikrobiologisen kontaminaation riskin. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetut liuokset ja infusionesteet eivät saa jäätyä, eikä niitä saa altistaa suoralle auringonvalolle.

Jos infusionestettä säilytetään jääkaapissa, sen lämpötilan on annettava tasaantua huoneenlämmössä ennen potilaalle antoa. Infusionestettä ei tarvitse suojata valolta, kun se annetaan potilaalle.

Infusioneste valmistetaan ja annetaan kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektio­pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttövalmiiksi sekoitetun ja/tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkkaasta tyy­pin I lasista valmistettuja 20 ml:n injektio­pulloja, joissa on harmaa bromobutyyl­elastomeerisuljin sekä alumiinisineti ja sinisestä muovista valmistettu repäisykorkki.

Pakkauskoko: 10 injektio­pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektio­pullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Zevtera on saatettava käyttökuntoon ja jatkolaimennettava ennen infuusiota.

Vaihe 1. Käyttökuntoon saattaminen

Injektio­pulloon lisätään 10 ml steriiliä injektio­nesteisiin käytettävää vettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektio­ne­stettä. Tämän jälkeen injektio­pulloa ravistetaan voimakkaasti, kunnes valmiste on liuennut täysin, mikä voi joissakin tapauksissa kestää jopa 10 minuuttia. Saatavan konsentraatin tilavuus on noin 10,6 ml. Mahdollisen vaahton annetaan laskeutua ja käyttökuntoinen liuos tarkistetaan silmämääräisesti sen varmistamiseksi, että valmiste on liuennut eikä liuoksessa ole hiukkasia. Käyttökuntoinen konsentraatti sisältää 50 mg/ml keftobiproliä ja on jatkolaimennettava ennen potilaalle antoa. Käyttökuntoon saatettu liuos tulisi jatkolaimentaa välittömästi. Jos se ei kuitenkaan ole mahdollista, käyttökuntoon saatettu liuos säilyy huoneenlämmössä enintään yhden tunnin tai jääkaapissa enintään 24 tuntia.

Vaihe 2. Laimentaminen

500 mg:n Zevtera-infusionesteannoksen valmistaminen

10 ml käyttökuntoista liuosta vedetään injektio­pullosta ja ruiskutetaan sopivaan astiaan (esim. PVC- tai PE-infusiopussiin tai lasipulloon), joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi­injektio­ne­stettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektio­ne­stettä tai Ringerin laktaattia. Infusionestettä kään­nellään varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Infusiopussin koko sisältö annetaan infuusiona, jolloin potilas saa 500 mg:n annoksen Zevteraa.

250 mg:n Zevtera-infusionesteannoksen valmistaminen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

5 ml käyttökuntoista liuosta vedetään injektio­pullosta ja ruiskutetaan sopivaan astiaan (esim. PVC- tai PE-infusiopussiin tai lasipulloon), joka sisältää 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi­injektio­ne­stettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektio­ne­stettä tai Ringerin laktaattia. Infusionestettä kään­nellään varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Infusiopussin koko sisältö annetaan infuusiona, jolloin potilas saa 250 mg:n annoksen Zevteraa.

Infusionesteen tulisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väriltään kellertävää. Infusioneste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen potilaalle antoa ja hävitettävä, jos siinä on näkyviä hiukkasia.

Kohdassa 6.3 on annettu yksityiskohtaista tietoa ajasta, jonka sisällä käyttökuntoon saattaminen, laimentaminen ja infuusio on suoritettava loppuun.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Saksa

Puhelin: +49 76 211 63 94 75

Sähköposti: medical.information@basilea.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. tammikuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. lokakuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.08.2019