

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 laskimoinfuusiona 12 tunnin välein. Jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} <30 ml/min), Zevteran suositusannos on 250 mg 2 tuntia kestäväenä laskimoinfuusiona 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 laskimoinfuusiona.

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.

Clostridioides difficilen aiheuttama ripuli

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 *Clostridioides 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 distaalisiiin 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

Keftobiproliin 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

Alttius 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 kefalosporiinien 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 keftobiproliä kolme kertaa vuorokaudessa, 389 tutkittavaa (cSSTI) sai 500 mg keftobiproliä kahdesti vuorokaudessa ja 40 tutkittavaa (cSSTI) sai 750 mg keftobiproliä 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, *Clostridioides 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, <1/100); 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>Clostridioides difficile</i> -koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti)
<i>Veri ja imukudos</i>	Melko harvinainen:	Eosinofilia, leukopenia, anemia, trombosytoosi, trombosytopenia
	Tuntematon:	Agranulosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen:	Yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien nokkosihottuma, kutiseva ihottuma ja lääkeyliherkkyys)
	Melko harvinainen:	Anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleinen:	Hyponatremia
	Melko harvinainen:	Hypokalemia
<i>Psykykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen:	Unettomuus, kiihtymys (mukaan lukien ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja painajaiset)
<i>Hermosto</i>	Yleinen:	Dysgeusia, päänsärky, huimaus, uneliaisuus
	Melko harvinainen:	Kouristukset (mukaan lukien kohtaus, epilepsia, yleistynyt toonis-klooninen kohtaus, myokloninen epilepsia, myoklonus, kohtauksen kaltaiset jaksot ja status epilepticus)
<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 kudος</i>	Yleinen:	Ihottuma (mukaan lukein makulaarinen, papulaarinen, makulopapulaarinen ja yleistynyt ihottuma), kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinainen:	Lihasspasmit

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittatapahtumat	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien mahdolliset interaktiot munuaistoksisien lääkkeiden kanssa)
<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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisten pyydetään kertomaan mitään epäilty haittavaikutus: 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-raja-arvot (mg/l)	
	Herkkä (\leq 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 Riittävää 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 keftobiprolimedokariilinaatriumin 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 soluväliinesteen tilavuus.

Metabolia

Zevteran vaikuttava aine on keftobiprolimedokariilinaatriumi, joka on aktiivisen keftobiprolinin aihiolääke. Muuttuminen aktiiviseksi keftobiproliksi on nopeaa ja tapahtuu plasman epäspesifisten esteraasien välityksellä. Aihiolääkkeen pitoisuudet jäävät 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 tubulussolujen 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 munuaistehitse, 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. Eräässä tutkimuksessa, 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 ($CL_{CR} = 80-150$ ml/min). Jakautumistilavuus oli 30 % suurempi. Tässä potilasryhmässä suositellaan infuusioajan pidentämistä farmakokineettisten/farmakodynaamisten seikkojen perusteella (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Keftobiproliin farmakokinetiikkaa 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 farmakokinetiikkaan. Iäkkään potilaan annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Systeeminen keftobiprolialtistus 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 farmakokinetiikkaan. 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 terapeutisella 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 laktiaattia lukuun ottamatta**). Ks. kohdat 4.2, 4.4, 6.6.

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa Y-letkun kautta samanaikaisesti seuraavien kanssa:
Asykloviirinatrium, 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 infuusiojako, 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 laktiaatti	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

Kirkaasta tyyppin I lasista valmistettuja 20 ml:n injektiopulloja, joissa on harmaa bromobutyyl-elastomeerisuljin sekä alumiinisinetti 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 injektioneiteisiin käytettävää vettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektioneitettä. Tämän jälkeen injektiopulloa ravistetaan voimakkaasti, kunnes valmiste on liennut täysin, mikä voi joissakin tapauksissa kestää jopa 10 minuuttia. Saatavan konsentraatin tilavuus on noin 10,6 ml. Mahdollisen vaahdon annetaan laskeutua ja käyttökuntoinen liuos tarkistetaan silmämääräisesti sen varmistamiseksi, että valmiste on liennut 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 %) natriumkloridi-injektioneitettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektioneitettä tai Ringerin laktaattia. Infusionestettä käännettäessä varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Infusiopussin koko sisältö annetaan infusiona, 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 %) natriumkloridi-injektioneitettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektioneitettä tai Ringerin laktaattia. Infusionestettä käännettäessä varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Infusiopussin koko sisältö annetaan infusiona, 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

08.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zevtera 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg ceftobiprol (som 666,6 mg ceftobiprolmedokarilnatrium). Efter beredning kommer varje ml koncentrat att innehålla 50 mg ceftobiprol (som 66,7 mg ceftobiprolmedokarilnatrium).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller ca 1,3 mmol (29 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit, gulaktig till lätt brunaktig, kaka till bruten kaka eller pulver.

pH av den beredda lösningen är mellan 4,5 och 5,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zevtera är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Sjukhusförvärvad pneumoni (HAP) undantaget ventilatorassocierad pneumoni (VAP)
- Samhällsförvärvad pneumoni (CAP)

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zevtera är 500 mg administrerad som en 2 timmars intravenös infusion var 8:e timme. För CAP kan ett byte till lämplig oral antibiotika övervägas efter minst 3 dagars behandling med intravenös ceftobiprolmedokarilnatrium, beroende på patientens kliniska svar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zevtera för barn från födelsen till < 18 år har ännu inte fastställts. Zevtera rekommenderas inte för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för äldre patienter, förutom i fall av måttlig till allvarligt nedsatt njurfunktion (se nedan och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

För patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance [CL_{CR}] 50 till 80 ml/min), behövs ingen dosjustering. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 30 till < 50 ml/min), är den rekommenderade dosen av Zevtera 500 mg administrerad var 12:e timme som en 2 timmars intravenös infusion. Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} < 30 ml/min), är den rekommenderade dosen av Zevtera 250 mg administrerat var 12:e timme som en 2 timmars intravenös infusion. På grund av begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering av Zevtera och dess metabolit, bör Zevtera användas med försiktighet hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys

Ceftobiprolmedokarilnatrium kan hemodialyseras. Den rekommenderade dosen för patienter med njursjukdom i slutstadiet, med eller utan intermittent hemodialys, är 250 mg var 24:e timme.

Patienter med kreatininclearance > 150 ml/min

Vid början av behandlingen bör den förskrivande läkaren bedöma patientens njurfunktion baserat på kreatininclearance som uttrycks i ml/minut.

Hos patienter med en supranormal kreatininclearance (> 150 ml/min), baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden, rekommenderas förlängning av infusionsdurationen till 4 timmar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns igen erfarenhet av patienter med nedsatt leverfunktion. Då ceftobiprol genomgår minimal hepatisk metabolism och huvudsakligen elimineras renalt, anses inte någon dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion nödvändig.

Administreringssätt

Zevtera måste beredas och sedan spädas ytterligare (se avsnitt 6.6) före administrering via intravenös infusion över en period på 2 timmar.

Utfällning kan förekomma när Zevtera blandas med lösningar innehållande kalcium i samma intravenösa administreringsslang. Därför får Zevtera och lösningar som innehåller kalcium, undantaget lakterad Ringers lösning för injektion, inte blandas eller administreras samtidigt i samma intravenösa slang (se avsnitt 4.4, 6.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot cefalosporiner.

Direkt och svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika t.ex. penicilliner eller karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

För alla betalaktamantibiotika har allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska) rapporterats. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion mot Zevtera uppkommer, måste behandlingen med Zevtera omedelbart avbrytas och lämpliga akutåtgärder initieras.

Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas om patienten har anamnes på svåra överkänslighetsreaktioner mot Zevtera, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamer. Försiktighet ska iaktas om Zevtera ges till patienter med en historia av icke-svår överkänslighet mot andra betalaktamantibiotika.

Dosering över det rekommenderade dosintervallet

Det finns igen klinisk erfarenhet av högre doser med Zevtera än den rekommenderade 500 mg som administreras var 8:e timme.

Patienter med befintliga krampsjukdomar

Kramper har förknippats med användning av Zevtera. Kramperna var vanligast hos patienter med befintlig CNS/krampsjukdom vid behandling med Zevtera. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av denna typ av patienter.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av Zevtera och kan variera i svårighetsgrad från lindriga till livshotande. Diagnosen ska tas i beaktande för patienter med diarré vid eller efter administrering av Zevtera (se avsnitt 4.8). Behandlingen med Zevtera bör avbrytas och administrering av specifik behandling mot *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltik ska inte ges.

Superinfektion med icke-känsliga organismer

Behandling med Zevtera kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svamp. Lämpliga åtgärder bör vidtas om tecken på superinfektion uppstår under behandling.

Njurtoxicitet hos djur

I djurstudier observerades reversibel njurtoxicitet vid höga doser av Zevtera, och associerades med utfällning av läkemedelsliknande material i distala tubuli (se avsnitt 5.3). Även om den kliniska signifikansen av denna observation är okänd, rekommenderas att hypovolemi korrigeras för att bibehålla normal urinproduktion hos patienter som får Zevtera.

Utfällning med lösningar innehållande kalcium

Utfällning kan förekomma när Zevtera blandas med lösningar innehållande kalcium i samma intravenösa administreringsslang. Därför får Zevtera och lösningar som innehåller kalcium, undantaget lakterad Ringers lösning för injektion, inte blandas eller administreras samtidigt i samma intravenösa slang (se avsnitt 6.2).

Begränsning i kliniska data

Det finns ingen erfarenhet av ceftobiprol vid behandling av HAP (exklusive VAP) och CAP hos hivpositiva patienter, patienter med neutropeni, patienter med nedsatt immunförsvar och patienter med myelosuppression. Försiktighet bör iakttas vid behandling av sådana patienter.

Patienter med ventilator-associerad pneumoni (VAP)

Zevtera har inte visats vara effektivt vid behandling av patienter med VAP. Zevtera ska inte initieras i patienter med VAP (se sektion 5.1). Dessutom, baserat på en efterkommande analys som visar en trend som favoriserar ceftobiprol, rekommenderas försiktighet vid användning av Zevtera för patienter med sjukhusförvärd pneumoni (HAP) som därefter behöver ventilering.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Aktivitet mot Enterobacteriaceae

Ceftobiprol, i likhet med andra cefalosporiner hydrolyseras av vissa enzymer som kan produceras av *Enterobacteriaceae*, såsom betalaktamaser med utökat spektrum (ESBLs), serinkarbapenemaser och klass B metallo-betalaktamaser. Information om förekomsten av *Enterobacteriaceae* som producerar ESBL ska därför tas i beaktande när behandling med Zevtera väljs (se avsnitt 5.1).

Interferens med serologisk testning

Direkt antiglobulintest (Coombs test), serokonversion och potentiell risk för hemolytisk anemi

Utvecklingen av ett positivt direkt antiglobulintest kan förekomma under behandling med ett cefalosporin. Det fanns inga bevis på hemolytisk anemi i kliniska studier. Möjligheten att hemolytisk anemi kan förekomma i samband med Zevtera-behandling kan inte uteslutas. Patienter som drabbas av anemi under eller efter behandling med Zevtera bör undersökas för denna möjlighet.

Potentiell interferens med serumkreatinintest

Det är inte känt om ceftobiprol, liksom vissa andra cefalosporiner, påverkar alkalisk-pikrat-assay för att mäta serumkreatinin (Jaffés reaktion), som kan leda till felaktigt höga kreatininmätningar. Vid behandling med Zevtera rekommenderas att en enzymatisk metod för att mäta serumkreatinin används.

Potentiell interferens med uringlukostest

Vid behandling med Zevtera rekommenderas att en enzymatisk metod för att detektera glykosuri används, på grund av potentiell interferens med tester som använder kopparreduktionstekniken.

Detta läkemedel innehåller cirka 1,3 mmol (29 mg) natrium per dos, vilket ska beaktas vid behandling av patienter med natriumkontrollerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner med CYP-zymer och graden av eventuella interaktioner. Då koncentrationerna av ceftobiprol som används i dessa studier var begränsad av löslighet, kan CYP-läkemedelsinteraktioner emellertid inte uteslutas.

In vitro-studier har visat att ceftobiprol hämmar OATP1B1 och OATP1B3 med IC₅₀s med 67,6 µm respektive 44,1 µm. Zevtera kan öka koncentrationerna av läkemedel som elimineras av OATP1B1 och OATP1B3, såsom statiner (pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin), glyburid och bosentan.

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts. Försiktighet rekommenderas när Zevtera administreras tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillfredsställande och välkontrollerade studier med Zevtera hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Då inga uppgifter om exponerade humana graviditeter är tillgängliga, bör Zevtera inte användas under graviditet såvida detta inte är absolut nödvändigt.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av ceftobiprol/metaboliter i mjölk vid låga koncentrationer. Det är okänt om ceftobiprol utsöndras i human bröstmjölk och risken för diarré och svampinfektion i slemhinnorna hos det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Risken för sensibilisering bör övervägas. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med Zevtera ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med Zevtera.

Fertilitet

Effekten av ceftobiprolmedocaril på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier med ceftobiprolmedokaril indikerar inte skadliga effekter avseende fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om effekterna på förmågan att köra och använda maskiner. Eftersom yrsel är en vanlig biverkning, rekommenderas inte bilkörning och användning av maskiner vid behandling med Zevtera.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I 668 patienter har fått Zevtera i terapeutiska kliniska studier. I dessa studier fick totalt 1 239 patienter (696 patienter med samhällsförvärd pneumoni och nosokomial pneumoni, och 543 patienter med

komplicerade hud- och mjukvävnadsinfektioner, cSSTIs) 500 mg tre gånger per dag, 389 patienter (cSSTIs) fick 500 mg två gånger per dag och 40 patienter (cSSTIs) fick 750 mg två gånger per dag.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som inträffat hos $\geq 3\%$ av patienter som behandlats med Zevtera är illamående, kräkningar, diarré, reaktioner på infusionsstället, överkänslighet (inklusive urtikaria, prurit och överkänslighet mot läkemedel) samt dysgeusi.

Mer sällan rapporterade men allvarliga biverkningar inkluderar trombocytopeni, agranulocytos, anafylaxi, *Clostridioides difficile* kolit, kramp, agitation (inklusive ångest, panikattacker och mardrömmar), samt njursvikt.

Tabell med lista över biverkningar

Följande biverkningar rapporterades under behandling och under uppföljning med frekvenser som motsvarade mycket vanliga (1/10), vanliga (1/100 till < 1/10), mindre vanliga (1/1 000 till < 1/100), sällsynta (1/10 000 till < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter marknadsintroduktion

Klassificering av organsystem	Frekvens: biverkningar
<i>Infektioner och infestationer</i>	Vanliga: Svampinfektion (inklusive vulvovaginala, orala och kutana svampinfektioner) Mindre vanliga: <i>Clostridioides difficile</i> -kolit (inklusive psuedomembranös kolit)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mindre vanliga: Eosinofili, leukopeni, anemi, trombocytos, trombocytopeni Ingen känd: Agranulocytos
<i>Immunsystemet</i>	Vanliga: Överkänslighets reaktioner (inklusive urticaria, pruritiskt utslag och överkänslighet mot läkemedel) Mindre vanliga: Anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism- och nutrition</i>	Vanliga: Hyponatremi Mindre vanliga: Hypokalemi
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga: Insomni, agitation (inklusive ångest, panikattacker och mardrömmar)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga: Dysgeusi, huvudvärk, yrsel, somnolens Mindre vanliga: Kramp (inklusive anfall, epilepsi, generaliserade toniska-kloniska anfall, myoklonisk epilepsi, myoklonisk anfallsliknande händelse och status epilepticus)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga: Dyspné, faryngolaryngeal smärta, astma
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, dyspepsi
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga: Ökade leverenzym (inklusive AST, ALT, LDH och alkaliskt fosfatas)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga: Utslag (inklusive makulärt, papulärt, makulo-papulärt och allmänt utslag), pruritus
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga: Muskelspasmer
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga: Njursvikt (inklusive potentiella interaktioner med nefrotoxiska läkemedel)

Klassificering av organsystem	Frekvens: biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Reaktioner på infusionsstället Mindre vanliga: Perifert ödem
Undersökningar	Mindre vanliga: Ökade blodtriglycerider, ökat blodkreatinin, ökad blodglukos Ingen känd: Coombs direkttest positivt

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Information om överdosering med Zevtera till människor är inte tillgänglig. Den högsta totala dagliga dosen som administrerades i fas 1-prövningar var 3 g (1 g var 8:e timme). Om överdosering förekommer ska detta behandlas symptomatiskt. Plasmakoncentrationer av ceftobiprol kan reduceras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra cefalosporiner, ATC-kod: J01DI01

Verkningsmekanism

Ceftobiprol utövar bakteriecid aktivitet genom bindning till viktiga penicillin-bindande proteiner (PBP) i känsliga bakteriearter. I Gram-positiva bakterier, inklusive meticillin-resistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), binder ceftobiprol till PBP2a. Ceftobiprol har visat in vitro-aktivitet mot stammar med divergent *mecA* homolog (*mecC* eller *mecALGA251*). Ceftobiprol binder också till PBP2b i *Streptococcus pneumoniae* (med nedsatt känslighet mot penicillin), PBP2x i *S.pneumoniae* (penicillin-resistent) och till PBP5 i *Enterococcus faecalis*.

Resistensmekanism

Ceftobiprol är inaktivt mot stammar av Enterobacteriaceae som uttrycker Ambler-klass A β -lactamaseer, särskilt typ TEM, SHV och β -laktamaser med utökat spektrum (ESBL) av typen CTX-M och KPC-typen karbapenemaser, Ambler-klass B β -laktamaser och Ambler-klass D β -laktamaser, särskilt ESBL-varianter och karbapenemaser (OXA-48). Ceftobiprol är också inaktivt mot stammar med hög produktion av av Ambler-klass C β -laktamaser.

Ceftobiprol är inaktivt mot stammar av *P. aeruginosa* som uttrycker enzymer som hör till Ambler-klass A (t.ex. PSE-1), Ambler-klass B (t.ex. IMP-1, VIM-1, VIM-2) och Ambler-klass D (t.ex. OXA-10). Det är också inaktivt mot isolat som har förvärvat mutationer i reglerande gener resulterande i nedreglerade nivåer av den kromosomala Ambler-klassen C β -laktamasen, eller överuttryck av Mex XY efflux-pumpen.

Ceftobiprol är inaktivt mot stammar av *Acinetobacter* spp. som uttrycker enzym som hör till Ambler-klass A (t.ex. VEB-1), Ambler-klass B (t.ex. IMP-1, IMP-4) Ambler.klass D (t.ex OXA-25, OXA-26), eller har nedreglerade nivåer av uttryck av den kromosomala Ambler-klassen C β -laktamas.

Känslighetstest, brytpunkter

Brytpunkter för minsta hämmande koncentration (MIC), som fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) är enligt följande:

Patogen	Minsta hämmande koncentrationer (mg/L)	
	Mottaglig (\leq M)	Resistent (R $>$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (inklusive MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a
Icke-artspecifik brytpunkt ^b	4	4

^a Otillräckliga bevis.
^b Baserat på PK/PD-mål för gramnegativa organismer.

PK/PD-förhållande

Liksom med andra betalaktam-antimikrobiska medel, har procentandelen tid med minsta hämmande koncentration (MIC) av den infekterande organismen över dosintervallet (%T > MIC) visats vara den parameter som bäst korrelerar med effekten av ceftobiprol.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekten har påvisats i kliniska studier för följande patogener hos patienter med HAP (inte inkluderande VAP) och CAP som var mottagliga för ceftobiprol *in vitro*:

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

Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener, men *in vitro*-studier talar för att de är känsliga för ceftobiprol i frånvaro av förvärvad resistensmekanism:

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

In vitro-data indikerar att följande arter inte är mottagliga för ceftobiprol:

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Burkholderia cepacia complex

Mycoplasma pneumoniae
Mykobakterier
Nocardia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Data från kliniska studier

Sjukhusförvärd pneumoni

Effekt av Zevtera påvisades i en välkontrollerad randomiserad fas 3-studie av patienter med HAP. Non-inferioritet mellan Zevtera och komparatorgruppen kunde inte påvisas hos patienter med VAP (dvs. patienter som utvecklar pneumoni > 48 timmar efter debut av ventilation). Klinisk läkningsfrekvens hos patienter med VAP som behandlats med Zevtera var 37,7 % i Zevtera-gruppen (20 av 53 patienter) jämfört med 55,9 % i ceftazidim plus-linezolidgruppen (33 av 59 patienter). Se avsnitten 4.1 och 4.4.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zevtera för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av pneumoni (se avsnitt 4.2 för information om användning för barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationer

De genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna för Zevtera hos vuxna för en enda dos av 500 mg administrerad som en 2-timmars infusion, och flera 500 mg-doser, administrerade var 8:e timme som 2-timmars infusioner, sammanfattas i Tabell 1. Farmakokinetiska egenskaper var likartade med administrering av enkel och multipel dos.

Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar för Zevtera hos vuxna

Parameter	Enkel dos på 500 mg administrerad som en 120 minuters infusion	Multipla doser på 500 mg administrerade var 8:e timme som 120 minuters infusioner
C _{max} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg• h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
t _{0,5} (timmar)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (l/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Distribution

Ceftobiprol binder minimalt (16 %) till plasmaproteiner och bindning är oberoende av koncentration. Ceftobiprol steady-state distributionsvolym (18 liter) approximerar extracellulär vätskevolym hos människor.

Metabolism

Den aktiva substansen i Zevtera är ceftobiprolmedokarilnatrium, vilket är prodrogen för den aktiva hälften av ceftobiprol. Omvandling från prodrogen ceftobiprolmedokarilnatrium till den aktiva hälften ceftobiprol sker snabbt och medieras av icke-specifika plasmaesteraser. Prodrugkoncentrationer är försumbara och mätbara endast i plasma och urin under infusion. Metaboliten som uppstår vid klyvningen av prodrogen diacetyl vilket är en endogen human förening.

Ceftobiprol genomgår minimal metabolism till metaboliten med öppen ring, som är mikrobiologiskt inaktiv. Systemisk exponering för metaboliten med öppen ring var avsevärt lägre än för ceftobiprol, som utgjorde ca 4 % av moderexponeringen hos patienter med normal njurfunktion.

In vitro-studier har visat att ceftobiprol hämmar hepatocytupptagningstransportörerna OATP1B1 och OATP1B3, men inte P-gP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2. Ceftobiprol är ett potentiellt svagt substrat av njurkanalsupptagningstransportörerna OAT1 och OCT2.

Ceftobiprol-proteinbindning är låg (16 %) och är inte en P-gP-hämmare eller substrat. Risken för att andra läkemedel ska interagera med ceftobiprol är minimal, eftersom endast en liten fraktion av ceftobiprol metaboliseras. Därför förutses inga relevanta interaktioner mellan läkemedlen (se avsnitt 4.5).

Eftersom ceftobiprol inte genomgår tubulär sekretion och endast en fraktion reabsorberas, förväntas inga renala interaktioner mellan läkemedlen.

Eliminering

Ceftobiprol elimineras primärt oförändrad genom njurexkretion, med en halveringstid på ca 3 timmar. Den huvudsakliga mekanismen som ansvarar för eliminering är glomerulär filtrering, med viss aktiv reabsorption. Efter administrering av en enkel dos till människor, återvinns ca 89 % av den administrerade dosen i urinen som aktiv ceftobiprol (83 %), metaboliten med öppen ring (5 %) ceftobiprolmedokaril (<1 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Ceftobiprol uppvisar linjär och tidsberoende farmakokinetik. C_{max} och AUC hos Zevtera ökar i proportion till dosen över ett intervall på 125 mg till 1 g. Koncentrationer av steady-state aktiv substans uppnås på första dagen av dosering; ingen väsentlig ackumulering sker med dosering var 8:e timme hos patienter med normal njurfunktion.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Liksom andra antibakteriella betalaktamer, har tiden som plasmakoncentrationen av Zevtera överskrider den minsta hämmande koncentrationen av den infekterande organismen (%T > MIC) påvisats att bäst korrelera med effekten i kliniska och prekliniska farmakokinetiska/farmakodynamiska studier.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Uppskattningen av kreatininclearance bör baseras på Cockcroft-Gaults formel med användning av egentlig kroppsvikt. Under behandling med ceftobiprol rekommenderas att en enzymatisk metod för att mäta serumkreatinin används (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för ceftobiprol är liknande hos friska försökspersoner och patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 50 till 80 ml/min). Ceftobiprol AUC var 2,5- och 3,3-faldigt högre hos patienter med måttligt (CL_{CR} 30 till < 50 ml/min) respektive allvarligt (CL_{CR} < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion, än hos friska försökspersoner med normal njurfunktion. Dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys

AUC (Area Under Curve) av ceftobiprol och av den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten med öppen ring är väsentligen förhöjd hos patienter med njursjukdom i slutstadiet och som kräver hemodialys, jämfört med friska försökspersoner. I en studie där sex försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet, som stod på hemodialys, fick en enkel dos av 250 mg Zevtera via intravenös infusion, påvisades ceftobiprol vara hemodialyserbar med ett extraktionsförhållande på 0,7 (se avsnitt 4.2).

Patienter med kreatininclearance > 150 ml/min

Systemisk clearance för ceftobiprol (CL_{SS}) var 40 % högre hos patienter med en CL_{CR} > 150 ml/min, jämfört med patienter med en normal njurfunktion (CL_{CR} = 80–150 ml/min). Distributionsvolymen var 30 % större. I denna patientgrupp rekommenderas, baserat på farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden, förlängning av infusionsdurationen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ceftobiprol hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Eftersom ceftobiprol genomgår minimal levermetabolism och huvudsakligen utsöndras oförändrad i urinen, förväntas clearance av Zevtera inte påverkas av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

Populationsfarmakokinetiska data visade att ålder som en oberoende parameter inte har någon effekt på ceftobiprols farmakokinetik. Dosjustering anses inte nödvändig hos äldre patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Kön

Systemisk exponering för ceftobiprol var högre hos kvinnor än hos män (21 % för C_{max} och 15 % för AUC), men %T > MIC var liknande hos både män och kvinnor. Därför anses inte dosjusteringar baserat på kön vara nödvändiga.

Etniskt ursprung

Populationsfarmakokinetiska analyser (inklusive kaukasier, svarta och andra grupper) och en dedicerad farmakokinetisk studie på friska japanska försökspersoner visade ingen effekt på etniskt ursprung på ceftobiprols farmakokinetik. Därför anses inte dosjusteringar baserade på etniskt ursprung vara nödvändiga.

Kroppsvikt

En studie utfördes på sjukligt överviktiga försökspersoner. Inga dosjusteringar baserade på kroppsvikt krävs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reversibel njurtoxicitet i distala tubuli, på grund av utfällning av läkemedelsliknande material, observerades vid höga doser endast hos smådjur såsom råttor och vita silkesapor och efter bolusadministrering. Frånvaro av njurtoxicitet observerades hos djur vid urinkoncentrationer upp till 12 gånger högre än de som observerades hos människor vid den terapeutiska dosen. Kramper observerades efter både enkla och multipla doser vid exponeringar av sex gånger den humana exponeringen och högre, baserat på C_{max} .

Irritation på infusionsstället, som ledde till trombbildning, observerades hos smådjur (råttor och vita silkesapor) men inte hos hundar. I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor minskade kullstorleken och överlevnad upp till 4 dagar postpartum vid toxiska doser hos honan. Relevansen av alla dessa fynd för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Detta läkemedel får inte blandas eller administreras samtidigt med lösningar som innehåller kalcium (förutom lakterad Ringers lösning för injektion). Se avsnitt 4.2, 4.4, 6.6.

Detta läkemedel får inte administreras samtidigt via ett Y-ställe med:

Acyklovirnatrium, amikacinsulfat, amiodaronhydroklorid, amfotericin B (kolloidal), kalciumglukonat, caspofunginacetat, ciprofloxacin, cisatrakuriumbesylat, diazepam, diltiazemhydroklorid, difenhydraminhydroklorid, dobutaminhydroklorid, dopaminhydroklorid, esomeprazolnatrium, famotidin, filgrastim, gentamicinsulfat, haloperidollaktat, hydromorfonhydroklorid, hydroxizinhydroklorid, vanligt humant insulin, insulin lispro, labetalolhydroklorid, levofloxacin, lidokainhydroklorid, magnesiumsulfat, meperidinhydroklorid, metoklopramidhydroklorid,

midazolamhydroklorid, milrinonlaktat, morfinsulfat, moxifloxacinhydroklorid, ondansetronhydroklorid, pantoprazolnatrium, kaliumfosfater, prometazinhydroklorid, remifentanilhydroklorid, natriumfosfat, tobramycinsulfat.

6.3 Hållbarhet

Pulver, injektionsflaska

4 år

Efter beredning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning av **beredd lösning** (50 mg/ml) har påvisats för 1 timme vid 25 °C och upp till 24 timmar vid 2–8 °C.

Efter spädning

Kemiska och fysiska stabilitetsdata vid användning stödjer den totala tiden för beredning och infusion (2,67 mg/ml), som beskrivs i tabellen nedan:

Total tid vid vilken beredning och infusion måste fullbordas (inklusive en 2-timmars period för infusion, se Section 4.2)

Spädningsmedel för infusionslösning	Infusionslösningar förvaras vid 25 °C		Infusionslösningar förvaras vid 2–8 °C (kylskåp) Skyddas från ljus
	Skyddas från ljus	Skyddas EJ från ljus	
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion	24 timmar	8 timmar	96 timmar
Dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion	12 timmar	8 timmar	96 timmar
Lakterad Ringers lösning för injektion	24 timmar	8 timmar	Får ej förvaras i kylskåp

Från en mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte berednings-/utspädningsmetoden förhindrar risken för mikrobiologisk kontamination. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider vid användning och förhållanden före användning.

De beredda lösningarna och infusionslösningarna ska inte frysas eller exponeras för direkt solljus.

Om infusionslösningen förvaras i kylskåp ska den anta rumstemperatur före administrering. Infusionslösningen behöver inte skyddas från ljus under administrering.

Infusionslösningen bör iordningsställas och användas såsom definieras i avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och/eller spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av genomskinligt glas typ I, utrustade med en grå bromobutylelastomerisk förslutning och en aluminiumförselning med blått plastlock.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Zevtera måste beredas och sedan spädas ytterligare före infusion.

Steg 1. Beredning

10 ml sterilt vatten för injektioner eller dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion bör tillsättas injektionsflaskan och injektionsflaskan bör skakas kraftigt tills innehållet är helt upplöst, vilket i vissa fall kan ta upp till 10 minuter. Volymen av det resulterande koncentratet är ca 10,6 ml. Allt skum bör få upplösas och den beredda lösningen bör inspekteras visuellt för att säkerställa att produkten är i lösning och att det inte finns några synliga partiklar. Det beredda koncentratet innehåller 50 mg/ml ceftobiprol och måste spädas ytterligare före administrering. Det rekommenderas att den beredda lösningen omedelbart späds ytterligare. Om detta inte är möjligt kan den beredda lösningen förvaras vid rumstemperatur i upp till en timme, eller i kylskåp i upp till 24 timmar.

Steg 2. Spädning

Beredning av en dos på 500 mg av Zevtera-lösning för infusion

10 ml av den beredda lösningen ska dras upp från injektionsflaskan och injiceras i en lämplig behållare (t.ex. PVC- eller PE-infusionspåsar, glasflaskor) innehållande 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion, eller lakterad Ringers lösning för injektion. Infusionslösningen bör försiktigt vändas upp och ned 5–10 gånger för att bilda en homogen lösning. Kraftig skakning bör undvikas, för att förhindra skumbildning. Hela innehållet i infusionspåsen bör infunderas för att administrera en dos på 500 mg av Zevtera.

Beredning av en dos på 250 mg av Zevtera-lösning för infusion för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion

5 ml av den beredda lösningen ska dras upp från injektionsflaskan och injiceras i en lämplig behållare (t.ex. PVC- eller PE-infusionspåsar, glasflaskor) innehållande 125 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion, eller lakterad Ringers lösning för injektion. Infusionslösningen bör försiktigt vändas upp och ned 5–10 gånger för att bilda en homogen lösning. Kraftig skakning bör undvikas, för att förhindra skumbildning. Hela innehållet i infusionspåsen bör infunderas för att administrera en dos på 250 mg av Zevtera.

Lösningen för infusion bör vara genomskinlig till något opalskimrande och gulaktig i färgen. Lösningen för infusion bör inspekteras visuellt för partikulat före administrering, och kasseras om partikulat syns.

Detaljerad information om den tidpunkt vid vilken beredning, spädning och infusion måste fullbordas finns i avsnitt 6.3.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH.
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

Telefon: +49 76 211 63 94 75
E-post: medical.information@basilea.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 24 januari 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.02.2022