

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 keftobiprolimedokariilinatriumia).
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra konsentraattia sisältää 50 mg keftobiproliä (66,7 mg keftobiprolimedokariilinatriumia).

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 täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisille, lapsille, nuorille ja aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 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

Suositeltu annosteluohjelma aikuis- ja lapsipotilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Annostus aikuis- ja lapsipotilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai joilla on lievä munuisten vajaatoiminta (eli kreatiniinipuhdistuma [CL_{CR}] ≥ 50 ml/min)

Ikäryhmä	Paino (kg)	Keftobiproliin annos	Infuusioliuoksen pitoisuus ^a	Infuusioaika/-väli
Aikuiset	-	500 mg	2 mg/ml	2 h infuusio / 8 tunnin välein
Nuoret 12 – < 18 vuotta	≥ 50 kg	500 mg		
	< 50 kg	10 mg/kg		
Imeväiset ≥ 3 kuukautta ja lapset < 12 vuotta	≥ 33 kg	500 mg	4 mg/ml	2 h infuusio / 8 tunnin välein
	< 33 kg	15 mg/kg		
Täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväiset < 3kuukautta	≥ 4 kg	15 mg/kg		2 h infuusio / 12 tunnin välein
	< 4 kg	10 mg/kg		

^a Ks. kohta 6.6.

Aikuispotilaiden ja ≥ 12 vuoden ikäisten lapsipotilaiden osalta keftobiprolin pitoisuus infuusioliuoksessa on 2 mg/ml. Infuusiotilavuuden rajoittamiseksi < 12 vuoden ikäisillä lapsipotilailla keftobiprolin pitoisuus infuusioliuoksessa on 4 mg/ml.

Avohoitokeuhkokuumeen 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 ennen aikaisten vastasyntyneiden hoidossa ei ole varmistettu. Zevteran käyttöä ennen aikaisten vastasyntyneiden hoidossa ei suositella.

Erityisryhmät

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 ja dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos aikuis- tai lapsipotilas sairastaa lievää munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 50–80 ml/min).

Jos aikuis- tai lapsipotilas sairastaa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 30 – < 50 ml/min), aikuis- tai lapsipotilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 10 ml/min – < 30 ml/min) tai aikuispotilas sairastaa dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD), Zevteran annostusta tulee mukauttaa taulukossa 2 esitettyllä tavalla. Loppuvaiheen munuaissairaudesta (ESRD) kärsivien lapsipotilaiden osalta tietoa ei ole riittävästi annostuksen mukauttamissuositusten laatimiseksi.

Taulukko 2 Annostus aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{CR} 30 – < 50 ml/min), vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{CR} < 30 ml/min), tai potilaille, joilla on dialyysihoitoa vaativa ESRD

Ikäryhmä	Kreatiniinipuhdistuma, CL_{CR} (ml/min) ^a	Keftobiprolin annos	Infuusioliuoksen pitoisuus ^d	Infuusioaika (tuntia) / infuusioväli
Aikuiset	30 – < 50	500 mg	2 mg/ml	2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	250 mg		
	ESRD, mukaan lukien hemodialyysi ^b	250 mg		2 h infuusio / 24 tunnin välein
Nuoret 12 – < 18 vuotta	30 – < 50	7,5 mg/kg	2 mg/ml	2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	7,5 mg/kg ^c		2 h infuusio / 24 tunnin välein
6 – < 12 vuoden ikäiset lapset	30 – < 50	7,5 mg/kg	4 mg/ml	2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	7,5 mg/kg ^c		2 h infuusio / 24 tunnin välein
≥ 3 kuukauden ikäiset imeväiset ja < 6 vuoden ikäiset lapset	30 – < 50	10 mg/kg	4 mg/ml	2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	10 mg/kg		2 h infuusio / 24 tunnin välein
Täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväiset < 3 kuukautta, paino ≥ 4 kg	30 – < 50	15 mg/kg	4 mg/ml	2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	15 mg/kg		2 h infuusio / 24 tunnin välein

Täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväiset < 3 kuukautta, paino < 4 kg	30 – < 50	10 mg/kg		2 h infuusio / 12 tunnin välein
	10 – < 30	10 mg/kg		2 h infuusio / 24 tunnin välein

Huomautus: kaikkien 2 h infuusiona annettavien annosteluohjelmien suurin sallittu annos on 500 mg riippumatta potilaan painosta, ellei toisin ole määritetty.

^a Laskettu yksikössä ml/min/1,73 m² käyttäen Schwartzin kaavaa lapsipotilaille. CL_{CR}-arvoa tulee seurata tarkasti ja annosta mukauttaa munuaisten toiminnan muutosten mukaisesti.

^b Keftobiprolimedokariilnatrium on hemodialysoituva, joten Zevteraa tulee antaa hemodialyysipäivinä hemodialyysin jälkeen.

^c 250 mg:n enimmäisannokseen asti.

^d Ks. kohta 6.6.

Annossuositukset täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisille, lapsille ja nuorille perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen. Koska kliinistä tietoa on rajallisesti ja Zevteralle ja sen metaboliitille altistumisen odotetaan olevan suurempaa, Zevteraa tulee antaa varoen potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)

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), infuusionajan 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 varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikkien beetalaktaamien ryhmään kuuluvien bakteerilääkkeiden lailla jopa satunnaisesti kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita) on raportoitu. Vakavan yliherkkyysreaktion sattua 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 difficile*n aiheuttama riipuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu Zevteran käytön yhteydessä, ja koliitin vaikeusaste voi vaihdella lievistä 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 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

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 keftobiproli joidenkin muiden kefalosporiinien tavoin alkaliseen pikraattiin perustuvaan seerumin kreatiniinimääritykseen (Jaffén reaktio), mikä voi johtaa virheellisen 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 keftobiproli pitoisuuksia, joten CYP lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että keftobiproli 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 keftobiproliin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Ei tiedetä, erittykö keftobiproli 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

Keftobiproliin vaikutusta raskauteen ei ole tutkittu ihmisellä. Keftobiproli medokariililla 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 aikuista 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.

Pediatrinen populaatio

Kliinisessä hoitotutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli avohoitokeuhkokuume tai sairaalakeuhkokuume, 94 tutkittavalle, joiden ikähaarukka oli 3 kuukautta – 17 vuotta, annettiin Zevteraa. Kahdessa muussa kliinisessä tutkimuksessa 64 tutkittavalle, joiden ikähaarukka oli 3 kuukautta – 17 vuotta, ja 15 tutkittavalle, joiden ikähaarukka oli 0 (syntymä) – < 3 kuukautta, annettiin yksittäinen annos Zevteraa. Yleisellä tasolla turvallisuusprofiili oli lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuispopulaatiolla havaittu.

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: Melko harvinainen:	Sieni-infektiot (mukaan lukien ulkoisten sukuelimien ja emättimen sieni-infektiot sekä suun ja ihon sieni-infektiot) <i>Clostridioides difficile</i> -koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti)
<i>Veri ja imukudos</i>	Melko harvinainen: Tuntematon:	Eosinofilia, leukopenia, anemia, trombosytoosi, trombosytopenia Agranulosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yleinen: Melko harvinainen:	Yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien nokkosihottuma, kutiseva ihottuma ja lääkeyliherkkyys) Anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleinen: Melko harvinainen:	Hyponatremia Hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen:	Unettomuus, kiihtymys (mukaan lukien ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja painajaiset)
<i>Hermosto</i>	Yleinen: Melko harvinainen:	Dysgeusia, päänsärky, huimaus, uneliaisuus Kouristukset (mukaan lukien kohtaus, epilepsia, yleistynyt toonis-klooninen kohtaus, myokloninen epilepsia, myoklonus, kohtauksen kaltaiset jaksot ja status epilepticus)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittatapah tumat	
<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 kudus</i>	Yleinen:	Ihottuma (mukaan lukein makulaarinen, papulaarinen, makulopapulaarinen ja yleistynyt ihottuma), kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinainen:	Lihasspasmit
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien mahdolliset interaktiot munuaistoksisten 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 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), Amblerin 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 Rittävä 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). Ks. myös kohdat 4.1 ja 4.4.

5.2 Farmakokineetiikka

Pitoisuudet plasmassa

Zevteran keskimääräiset farmakokineettiset parametrit terveillä aikuisilla tunnin kestävässä infuusiona annetun 500 mg:n keftobiprolimedokariilnatriumin kerta-annoksen ja 2 tunnin infuusiona 8 tunnin välein toistuvasti annettujen 500 mg:n annosten jälkeen on esitetty yhteenvetona taulukossa 1 (ks. kohta 4.2). Farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaiset sekä kerta-annoksen jälkeen että toistuvassa annostelussa.

Zevteran keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit terveillä 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 terveen aikuisen soluvälinesteen tilavuus.

Metabolia

Zevteran vaikuttava aine on keftobiprolimedokariilnatriumi, 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 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 munuaisteste, ja sen puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Pääasiallinen eliminaatiomekanismi on glomerulusfiltraatio, ja pieni osa lääkeaineesta imeytyy takaisin elimistöön. Terveelle aikuiselle annetun kerta-annoksen jälkeen noin 89 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan aktiivisena keftobiprolina (83 %), avorenkaisena metaboliittina (5 %) ja keftobiprolimedokariilina (<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 aikuispotilailla ja Schwartzin kaavaan lapsipotilailla. Keftobiprolihoidon aikana seerumin kreatiniiniarvon määrittämiseen suositellaan entsyymattista menetelmää (ks. kohta 4.4).

Keftobiprolin farmakokinetiikka on samanlaista terveillä aikuisilla ja lievää munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 50–80 ml/min) sairastavilla henkilöillä. Verrattuna terveisiin aikuisiin, 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). Annossuosituksot täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisille, lapsille ja nuorille perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen.

Dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus

Keftobiprolin ja mikrobiologisesti inaktiivisen avorenkaisen metaboliitin AUC-arvot suurenevät merkittävästi loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla, hemodialyysihoitoa tarvitsevilla aikuispotilailla verrattuna terveisiin aikuisiin. Eräässä tutkimuksessa, jossa kuudelle loppuvaiheen munuaissairautta sairastavalle ja hemodialyysihoitoa saavalle aikuispotilaalle annettiin yksi 250 mg:n kerta-annos Zevteraa laskimoinfuusiona, hemodialyysin osoitettiin pystyvän poistamaan keftobiproli suhteessa 0,7 (ks. kohta 4.2). Lapsipotilaille, joiden CL_{CR} -arvo on < 10 ml/min/1,73 m² tai joilla on

dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuais sairaus, ei voida laatia annostelun mukauttamissuosituksia, koska tietoa ei ole riittävästi.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on >150 ml/min

Keftobiproliin systeeminen puhdistuma (CL_{SS}) oli 40 % suurempi aikuisilla, 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 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).

Pediatrinen populaatio

Populaatiofarmakokineettisistä tiedoista ilmeni, että glomerulusten suodatusnopeuden kypsymisellä on vaikutus keftobiproliin farmakokineetiikkaan 1 vuoden ikäisillä ja sitä nuoremmilla lapsipotilailla. Annosmukautuksia tarvitaan täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisille, lapsille ja nuorille, joiden paino on < 50 kg (ks. kohta 4.2).

Pitoisuudet plasmassa pediatrisella populaatiolla

Populaatiofarmakokineettiseen mallinnukseen perustuva yhteenveto keskimääräisistä altistumisista Zevteralle lapsilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on esitetty alla (ks. kohta 4.2). Arvot ovat samankaltaisia kuin aikuisilla havaitut keskimääräiset altistumiset.

Zevteran keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit lapsilla populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella ennustettuna

Ikäryhmä	Annostusohjelma	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (h.$\mu\text{g/ml}$)
Syntymä - < 3 kuukautta	15 mg/kg q12h ^a	31,1 (7,05)	298 (66,4)
3 kuukautta - < 2 vuotta	15 mg/kg q8h	30,3 (5,32)	278 (69,9)
2 - < 6 vuotta	15 mg/kg q8h	30,8 (4,98)	266 (55,3)
6 - < 12 vuotta	15 mg/kg q8h	35,2 (5,94)	312 (68,7)
12 - < 18 vuotta	10 mg/kg q8h	26,6 (4,92)	245 (56,9)
Aikuiset	500 mg q8h	33,0 (4,83)	306 (35,7)

a - Potilaat, joiden paino on < 4 kg, annoksella 10 mg/kg 12 tunnin välein 2 tunnin infuusiona.

Sukupuoli

Systeeminen keftobiproliin altistus oli suurempi aikuisilla naisilla kuin aikuisilla 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 (valkoihisilla, tummaihoisilla ja muilla ryhmillä) ja terveillä japanilaisilla aikuisilla tehty farmakokineettinen tutkimus osoittivat, että rotu ei vaikuta keftobiproliin farmakokineetiikkaan. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa rodun perusteella.

Paino

Sairaaltoisen 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 pienenevät 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:

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 Kestoaika

Kuiva-ainetta sisältävä injektio

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 seuraavissa taulukoissa annettuja, 2 mg/ml tai 4 mg/ml keftobiproliin laimennusluoksen laimennusta ja infuusiota koskevia kokonaisaikoja:

Käyttö aikuisilla ja ≥ 12 vuoden ikäisillä nuorilla (2 mg/ml keftobiproli): kokonaisaika, jonka kuluessa valmiste on saatettava käyttökuuntoon ja annettava infuusiona (mukaan lukien infuusiojakso, ks. kohta 4.2)

Käyttökuuntoon saattamiseen käytetyn liuoksen laimennin	Infuusionesteen laimennin	Infuusionesteen säilytys 25 °C:ssa		Infuusionesteen säilytys 2 °C –8 °C:ssa Valolta suojattuna
		Valolta suojattuna	Ei valolta suojattuna	
50 mg/ml (5 %) deskstroosi-injektio-liuos tai injektioesteisiin käytettävä vesi	Injektioesteenä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)	24 tuntia	8 tuntia	96 tuntia
	Injektioesteenä glukoosi (deskstroosi) 50 mg/ml (5 %)	12 tuntia	8 tuntia	96 tuntia
	Injektioesteenä Ringerin laktaatti	24 tuntia	8 tuntia	Ei saa säilyttää jääkaapissa

Käyttö lapsilla, imeväisillä ja vastasyntyneillä (< 12 vuotta) (4 mg/ml keftobiproli): kokonaisaika, jonka kuluessa valmiste on saatettava käyttökuuntoon ja annettava infuusiona (mukaan lukien infuusiojakso, ks. kohta 4.2)

Käyttökuuntoon saattamiseen käytetyn liuoksen laimennin	Infuusionesteen laimennin	Infuusionesteen säilytys 25 °C:ssa	Infuusionesteen säilytys 2 °C –8 °C:ssa
		Ei valolta suojattuna	Valolta suojattuna
50 mg/ml (5 %) deskstroosi-injektio-liuos	Injektioesteenä glukoosi (deskstroosi) 50 mg/ml (5 %)	12 tuntia	24 tuntia
Injektioesteisiin käytettävä vesi	Injektioesteenä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)	8 tuntia	8 tuntia

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

Käyttökuuntoon saatetut liuokset ja infuusionesteet eivät saa jäätyä, eikä niitä saa altistaa suoralle auringonvalolle.

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

Infuusioneste valmistetaan ja annetaan kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkaasta tyyppiin I lasista valmistettuja 20 ml:n injektio pulloja, joissa on harmaa butyyli-elastomeerisuljin sekä alumiinisinetti ja sinisestä muovista valmistettu repäisykorkki.

Pakkauskoko: 10 injektio pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektio pullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Zevtera on saatettava käyttökuntoon ja jatkolaimennettava ennen infuusiota.

Vaihe 1. Käyttökuntoon saattaminen

Aikuispotilaille tai ≥ 12 vuoden ikäisille lapsipotilaille, jotka tarvitsevat keftobiprolipitoisuudeltaan 2 mg/ml infuusioliuosta, kylmäkuivattu jauhe tulee saattaa käyttökuntoon 10 ml:lla steriilillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio liuoksella.

Lapsipotilaille, jotka ovat < 12 vuoden ikäisiä ja jotka tarvitsevat keftobiprolipitoisuudeltaan 4 mg/ml infuusionestettä, kylmäkuivattu jauhe on saatettava käyttökuntoon joko 10 ml:lla 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio liuoksella, jos laimennusta jatketaan samalla laimennusliuoksella (eli 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio liuoksella), tai 10 ml:lla injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, jos laimennusta jatketaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio liuoksella (ks. kohdan 6.3 taulukot).

Injektio pulloa ravistetaan voimakkaasti, kunnes valmiste on liennut 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 liennut eikä liuoksessa ole hiukkasia. Käyttökuntoinen konsentraatti sisältää 50 mg/ml keftobiproliä (66,7 mg/ml keftobiprolimedokariilinatriumia) ja on jatkolaimennettava ennen potilaalle antoa. Käyttökuntoon saatettu liuos tulisi jatkolaimentaa välittömästi. Jos se ei kuitenkaan ole mahdollista, käyttökuntoon saatettu liuos säilyy huoneenlämmössä enintään 1 tunnin tai jääkaapissa enintään 24 tuntia.

Vaihe 2. Laimentaminen (infusioneste)

Käyttö aikuispotilailla ja ≥ 12 vuoden ikäisillä lapsipotilailla

500 mg:n Zevtera-infusionesteannoksen valmistaminen (2 mg/ml keftobiproliä)

10 ml käyttökuntoista liuosta vedetään injektio pullosta ja ruiskutetaan sopivaan astiaan (esim. PVC- tai PE-infusiopussiin tai lasipulloon), joka sisältää 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektioneestettä tai Ringerin laktaattia. Infusionestettä käännellään varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infusionesteeseen muodostuisi vaahtoa.

Aikuisille infusiopussin koko sisältö annetaan infusiona, jolloin potilas saa 500 mg:n annoksen Zevteraa.

Lapsipotilailla, jotka ovat iältään ≥ 12 vuotta, annettava tilavuus vastaa laskettua annosta (mg/kg) yllättämättä Zevteran 500 mg:n enimmäismäärää (ks. kohta 4.2).

250 mg:n Zevtera-infuusionesteannoksen valmistaminen aikuispotilaille, 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-injektionestettä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi (dekstroosi) -injektioestettä tai Ringerin laktaattia. Infuusionestettä käännettäessä 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.

Käyttö < 12 vuoden ikäisillä lapsipotilailla

Zevtera-infuusionesteen valmistaminen 4 mg/ml:n keftobiprolipitoisuudella

Antaminen infusiopusseilla, pulloilla tai ruiskuilla:

Käyttökuntoon saatettu liuos, joka on valmistettu 10 ml:lla 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio-liuoksella, on laimennettava samalla laimennusliuoksella (eli 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio-liuoksella). Käyttökuntoon saatettu liuos, joka on valmistettu 10 ml:lla injektioesteesiin käytettävällä vedellä, on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuoksella.

Vedetään 10 ml laimennusliuosta 125 ml infuusiostaista (esim. PVC- tai PE-infusiopussista tai lasipullost), ja tilalle laitetaan 10 ml injektio-pullost vedettyä käyttökuntoon saatettua liuosta. Infuusionestettä käännettäessä varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Annettava tilavuus vastaa laskettua annosta (mg/kg) ylittämättä Zevteran 500 mg:n enimmäismäärää (ks. kohta 4.2).

Annettaessa infuusionestettä 50 ml:n ruiskulla, jos laskettu annos ei ylitä 200 mg, vedetään injektio-pullost 4 ml (200 mg keftobiprolia vastaava määrä) liuosta, joka on saatettu käyttökuntoon 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-injektio-liuoksella tai injektioesteesiin käytettävällä vedellä ja laimennetaan 46 ml:lla asianmukaista infuusionesteen laimenninta (ks. kohta 6.3). Infuusionestettä käännettäessä varovasti ylösalaisin 5–10 kertaa, jolloin tulokseksi saadaan homogeeninen liuos. Voimakasta ravistamista tulee välttää, ettei infuusionesteeseen muodostuisi vaahtoa. Annettava tilavuus vastaa laskettua annosta (mg/kg) ylittämättä Zevteran 500 mg:n enimmäismäärää (ks. kohta 4.2).

Laimennetun liuoksen ulkomuoto

Infuusionesteen tulisi olla kirkasta tai hieman opalisoivaa ja väriltään kellertävää. Infuusioneste 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.

Hävitäminen

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

1.9.2022

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 nyfödda barn, spädbarn, barn, ungdomar och 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 behandlingsregimen för vuxna och pediatrika patienter med normal njurfunktion presenteras i Tabell 1.

Tabell 1 Dosering hos vuxna och pediatrika patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance $[CL_{CR}] \geq 50$ ml/min)

Åldersgrupp	Kroppsvikt (kg)	Ceftobiprol dosering	Koncentration av infusionslösning ^a	Infusionstid/frekvens
Vuxna	-	500 mg	2 mg/mL	2 h infusion / var 8:e timme
	≥ 50 kg	500 mg		

Ungdomar i åldrarna 12 till <18 år	< 50 kg	10 mg/kg		
Spädbarn >3 månader och barn <12 år	≥ 33 kg	500 mg	4 mg/mL	2 h infusion / var 8:e timme
	< 33 kg	15 mg/kg		
Nyfödda barn och spädbarn <3 månader	≥ 4 kg	15 mg/kg		2 h infusion / var 12:e timme
	< 4 kg	10 mg/kg		

^a Se sektion 6.6.

För vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år är ceftobiprolkoncentrationen av infusionslösningen 2 mg/ml. För att begränsa infusionsvolymen för pediatrika patienter < 12 års ålder är ceftobiprolkoncentrationen av infusionslösningen för dessa patienter 4 mg/ml.

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 prematurfödda spädbarn har inte fastställts. Zevtera rekommenderas inte för användning hos prematurfödda spädbarn.

Särskilda populationer

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 samt njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys

För vuxna och pediatrika patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (dvs. $[CL_{CR}]$ 50 till 80 ml/min), behövs ingen dosjustering.

Hos vuxna och pediatrika patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 30 till < 50 ml/min), patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 10 ml/min till < 30 ml/min), och vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet (ESRD) som kräver dialys ska doseringen av Zevtera justeras enligt Tabell 2. Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för pediatrika patienter med njursjukdom i slutstadiet (ESRD).

Tabell 2 Dosering hos vuxna och pediatrika patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 30 till <50 ml/min), allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} <30 ml/min), eller patienter med ESRD som kräver dialys

Åldersgrupp	Kreatininclearance, CL_{CR} (ml/min) ^a	Ceftobiprol dosering	Koncentration av infusionslösning ^d	Infusionstid (timmar)/frekvens
Vuxna	30 till < 50	500 mg	2 mg/ml	2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	250 mg		2 h infusion / var 24:e timme
	ESRD, inclusive hemodialys ^b	250 mg		2 h infusion / var 12:e timme
Ungdomar i åldrarna 12 till <18 år	30 till < 50	7.5 mg/kg	4 mg/ml	2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	7.5 mg/kg ^c		2 h infusion / var 24:e timme
Barn i åldrarna 6 till <12 år	30 till < 50	7.5 mg/kg	4 mg/ml	2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	7.5 mg/kg ^c		2 h infusion / var 24:e timme
Spädbarn >3 månader och barn <6 år	30 till < 50	10 mg/kg	4 mg/ml	2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	10 mg/kg		2 h infusion / var 24:e timme
	30 till < 50	15 mg/kg		2 h infusion / var 12:e timme

Nyfödda barn och spädbarn <3 månader, kroppsvikt \geq 4 kg	10 till < 30	15 mg/kg		2 h infusion / var 24:e timme
Nyfödda barn och spädbarn <3 månader, kroppsvikt < 4 kg	30 till < 50	10 mg/kg		2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	10 mg/kg		2 h infusion / var 24:e timme

Notering: Alla regimer administreras genom en 2 h infusion med en maximalt tillåten dos på 500 mg oavsett patientens vikt, såvida inte annat specificeras.

^a Beräknat i ml/min/1,73m² genom Schwartz formel för pediatrika patienter. CL_{CR} ska övervakas noggrant och dosen ska justeras i linje med ändringen av njurfunktionen.

^b Ceftobiprolmedokarilnatrium kan hemodialyseras, därmed ska Zevtera administreras efter hemodialys på dagar då hemodialys utförs.

^c Upp till maximal dos på 250 mg.

^d Se sektion 6.6.

Doseringsrekommendationerna för nyfödda barn, spädbarn, barn och ungdomar är baserade på farmakokinetisk modulering. 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).

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 iaktas 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 iaktas 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 kopparrödningsreaktionen.

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 ceftobiprolmedocaril 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 hos vuxna. I dessa studier fick totalt 1 239 patienter (696 patienter med samhällsförvärvad 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.

Pediatrik population

I en terapeutisk klinisk studie av pediatrika patienter med samhällsförvärvad pneumoni eller nosokomial pneumoni fick 94 testpersoner i åldrarna 3 månader till 17 år Zevtera. I två andra kliniska studier fick 64 testpersoner i åldrarna 3 månader till 17 år samt 15 testpersoner i åldrarna 0 (födelse) till < 3 månader en enkeldos av Zevtera. Övergripande var säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter likvärdig med den som observerades hos den vuxna populationen.

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 urtikaria, 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)

Klassificering av organsystem	Frekvens: biverkningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga: Dysgeusi, huvudvärk, yrsel, somnolens Mindre vanliga: Krampor (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 leverenzymmer (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>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga: Muskelspasmer
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga: Njursvikt (inklusive potentiella interaktioner med nefrotoxiska läkemedel)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga: Reaktionen på infusionsstället Mindre vanliga: Perifert ödem
<i>Undersökningar</i>	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 -laktamaseer, 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

Sjukhusförvärvad 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationer

De genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna för Zevtera hos friska 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 (se sektion 4.2). Farmakokinetiska egenskaper var likartade med administrering av enkel och multipel dos.

Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar för Zevtera hos friska 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 friska vuxna.

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 PgP, 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 PgP-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 friska vuxna, 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 hos vuxna patienter och Schwartz formel hos pediatrika patienter. 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 vuxna 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 vuxna med normal njurfunktion.

Dosjustering rekommenderas för patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Doseringsrekommendationerna för nyfödda barn, spädbarn, barn och ungdomar är baserade på farmakokinetisk modulering.

Njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys

AUC (Area Under Curve) av ceftobiprol och av den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten med öppnad ring är väsentligen förhöjd hos vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet och som kräver hemodialys, jämfört med friska vuxna. I en studie där sex vuxna 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). Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för pediatrika patienter med $CL_{CR} < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ eller njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys.

Patienter med kreatininclearance > 150 ml/min

Systemisk clearance för ceftobiprol (CL_{SS}) var 40 % högre hos patienter med en $CL_{CR} > 150 \text{ ml/min}$, jämfört med patienter med en normal njurfunktion ($CL_{CR} = 80\text{--}150 \text{ ml/min}$). 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).

Pediatrik population

Populationsfarmakokinetisk data visade att mognad av glomerulär filtrationshastighet har en effekt på farmakokinetiken av ceftobiprol hos pediatrika patienter i åldrarna 1 år eller yngre. Dosjustering krävs för nyfödda barn, spädbarn, barn och ungdomar med kroppsvikt $< 50 \text{ kg}$ (se sektion 4.2).

Plasmakoncentrationer hos pediatrik population

Genomsnittsexponering av Zevtera hos pediatrika patienter med normal njurfunktion baserat på populationsfarmakokinetisk modulering är sammanfattat nedan (se sektion 4.2) och är liknande genomsnittsexponeringen observerad hos vuxna.

Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar av Zevtera hos pediatrika patienter predikerat från populationsfarmakokinetisk modulering

Åldersgrupp	Doseringsregim	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
Födelse till <3 månader	15 mg/kg var 12:e timme ^a	31.1 (7.05)	298 (66.4)
3 månader till <2 år	15 mg/kg var 8:e timme	30.3 (5.32)	278 (69.9)
2 till <6 år	15 mg/kg var 8:e timme	30.8 (4.98)	266 (55.3)
6 till <12 år	15 mg/kg var 8:e timme	35.2 (5.94)	312 (68.7)
12 till <18 år	10 mg/kg var 8:e timme	26.6 (4.92)	245 (56.9)
Vuxna	500 mg var 8:e timme	33.0 (4.83)	306 (35.7)

^a Patienter med kroppsvikt $< 4 \text{ kg}$ givna 10 mg/kg var 12:e timme som en 2 h infusion.

Kön

Systemisk exponering för ceftobiprol var högre hos vuxna kvinnor än hos vuxna 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 vuxna 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 av 2 mg/ml eller 4 mg/ml ceftobiprol spädningslösningar och är beskrivna i tabellen nedan:

Användning hos vuxna och ungdomar ≥ 12 år (2 mg/ml ceftobiprol): Total tid vid vilken beredning och infusion måste fullbordas (inklusive en perioden för infusion, se Sektion 4.2)

Spädningsmedel för beredning	Spädningsmedel för infusionslösning	Infusionslösningar förvaras vid 25 °C		Infusionslösningar förvaras vid 2 °C till 8 °C Skyddas från ljus
		Skyddas från ljus	Skyddas EJ från ljus	
Dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion eller Vatten för injektion	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

Användning hos barn, spädbarn och nyfödda barn (< 12 år) (4 mg/ml ceftobiprol): Total tid vid vilken beredning och infusion måste fullbordas (inklusive perioden för infusion), se Sektion 4.2)

Spädningsmedel för beredning	Spädningsmedel för infusionslösning	Infusionslösningar förvaras vid 25 °C		Infusionslösningar förvaras vid 2 °C till 8 °C Skyddas från ljus
		Skyddas EJ från ljus		
Dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion	Dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion	12 timmar		24 timmar
Vatten för injektion	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion	8 timmar		8 timmar

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 butylelastomerisk förslutning och en aluminiumförsigling 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

För vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år som kräver en infusionslösning med en ceftobiprolkoncentration på 2 mg/ml, ska det lyofiliserade pulvret beredas med 10 ml sterilt vatten för injektioner eller dextros 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion.

För pediatrika patienter < 12 år som kräver en infusionslösning med en ceftobiprolkoncentration på 4 mg/ml, måste det lyofiliserade pulvret beredas med antingen 10 ml dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion, om ytterligare spädning krävs används samma spädningslösning (d.v.s. dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion), eller med 10 ml vatten för injektion, om ytterligare spädning krävs används natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning för injektion (se tabellerna i sektion 6.3).

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 (som 66,7 mg/ml av ceftobiprolmedokarilnatrium) 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 (infusionslösning)

Användning hos vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år

Beredning av en dos på 500 mg av Zevtera-lösning för infusion (2 mg/ml ceftobiprol)

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.

För vuxna bör hela innehållet i infusionspåsen infunderas för att administrera en dos på 500 mg av Zevtera.

För pediatrika patienter ≥ 12 år ska volymen som administreras vara likvärdig den beräknade dosen i mg/kg, men inte överskrida en maximal dos på 500 mg av Zevtera (se sektion 4.2).

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.

Användning hos pediatrika patienter < 12 år

Beredning av Zevtera-lösning för injektion med en koncentration på 4 mg/ml av ceftobiprol

Administrering genom infusionspåse, flaska eller spruta:

Den beredda lösningen beredd med 10 ml dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion måste spädas med samma spädningslösning (d.v.s. dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion). Den beredda lösningen beredd med 10 ml vatten för injektionslösning måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning för injektion.

10 ml ska dras upp från infusionsbehållaren (t.ex. PVC eller PE infusionspåsar, glas flaskor) som innehåller 125 ml spädningslösning och ersättas med 10 ml beredd lösning uppdragen från injektionsflaskan. Infusionslösningen bör försiktigt vändas upp och ned 5–10 gånger för att bilda en homogen lösning. Kraftig skakning bör undvikas för att förhindra skumbildning. Volymen som administreras ska vara likvärdig den beräknade dosen i mg/kg, men inte överskrida maximalt 500 mg av Zevtera (se sektion 4.2).

Vid administrering via en 50 ml spruta, där den beräknade dosen inte överstiger 200 mg, ska 4 ml av den beredda lösningen (likvärdig med 200 mg ceftobiprol) beredd med dextros 50 mg/ml (5%) lösning för injektion eller vatten för injektion, dras upp från injektionsflaskan och spädas med 46 ml av lämplig infusionslösning för spädning (se sektion 6.3). Infusionslösningen bör försiktigt vändas upp och ned 5–10 gånger för att bilda en homogen lösning. Kraftig skakning bör undvikas för att förhindra skumbildning. Volymen som administreras ska vara likvärdig den beräknade dosen i mg/kg, men inte överskrida maximalt 500 mg av Zevtera (se sektion 4.2).

Utseende av spädd lösning

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

01.09.2022