

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 0,95 mmol (22 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 fullgångna nyfödda barn, spädbarn, barn, ungdomar och vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Sjukhusförvärd pneumoni (HAP) undantaget ventilatorassocierad pneumoni (VAP)
- Samhällsförvärd 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 [CLCR] $\geq$ 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

Ungdomar från och med 12 till <18 år	≥ 50 kg	500 mg	4 mg/mL	
	< 50 kg	10 mg/kg		
Spädbarn ≥3 månader och barn <12 år	≥ 33 kg	500 mg		2 h infusion / var 8:e timme
	< 33 kg	15 mg/kg		
Fullgångna 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 avsnitt 6.6.

För CAP kan ett byte till lämplig oral antibiotika övervägas efter minst 3 dagars behandling med intravenös ceftobiprol, beroende på patientens kliniska svar.

Pediatrisk population

Det finns ingen data tillgänglig för användning av ceftobiprol hos prematura 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

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), vuxna och pediatrika patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{CR} 10 ml/min till < 30 ml/min), och vuxna patienter med kronisk njursvikt (ESRD) som kräver dialys ska doseringen av ceftobiprol justeras enligt Tabell 2. Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera dosjustering för pediatrika patienter med 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		
	ESRD, inklusive hemodialys ^b	250 mg		2 h infusion / var 24:e timme
Ungdomar från och med 12 till <18 år	30 till < 50	7.5 mg/kg		2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	7.5 mg/kg ^c		
Barn från och med 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		2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	10 mg/kg		2 h infusion / var 24:e timme
Fullgångna nyfödda barn och spädbarn <3 månader, kroppsvikt ≥ 4 kg	30 till < 50	15 mg/kg		2 h infusion / var 12:e timme
	10 till < 30	15 mg/kg		2 h infusion / var 24:e timme
Fullgångna nyfödda barn och spädbarn <3	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

månader, kroppsvikt < 4 kg				
-------------------------------	--	--	--	--

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 ändrad njurfunktion.

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

^c Upp till maximal dos på 250 mg.

^d Se avsnitt 6.6.

Doseringsrekommendationerna för pediatrika patienter är baserade på farmakokinetisk modellering.

På grund av begränsade kliniska data och en förväntad ökad exponering av ceftobiprol och dess metabolit, bör ceftobiprol 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 begränsad 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. För instruktioner för beredning och spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

För vuxna och pediatrika patienter ≥ 12 år, är ceftobiprol-koncentrationen av infusionslösningen 2 mg/ml. För att begränsa infusionsvolymen hos pediatrika patienter < 12 år, är ceftobiprol-koncentrationen i infusionslösningen 4 mg/ml.

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 ceftobiprol omedelbart avbrytas och lämpliga akutåtgärder initieras.

Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas om patienten har anamnes på svåra överkänslighetsreaktioner mot ceftobiprol, mot andra cefalosporiner eller mot någon annan typ av betalaktamer. Försiktighet ska iakttas om ceftobiprol 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 ceftobiprol än den rekommenderade 500 mg som administreras var 8:e timme.

Patienter med befintliga krampsjukdomar

Kramper har förknippats med användning av ceftobiprol. Kramperna var vanligast hos patienter med befintlig CNS/krampsjukdom vid behandling med ceftobiprol. 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 ceftobiprol och kan variera i svårighetsgrad från lindriga till livshotande. Diagnosen ska tas i beaktande för patienter med diarré vid eller efter administrering av ceftobiprol (se avsnitt 4.8). Behandlingen med ceftobiprol 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 ceftobiprol kan resultera i överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svamp. Lämpliga åtgärder bör vidtas om tecken på superinfektion uppstår under behandling.

Njurtoxicitet

I djurstudier observerades reversibel njurtoxicitet vid höga doser av ceftobiprol, 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 ceftobiprol.

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

Terapeutiska indikationer

Det finns begränsad 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)

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

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 ceftobiprol-behandling kan inte uteslutas. Patienter som drabbas av anemi under eller efter behandling med ceftobiprol 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 ceftobiprol rekommenderas att en enzymatisk metod för att mäta serumkreatinin används.

Potentiell interferens med uringlukostest

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller cirka 0,95 mmol (22 mg) natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,1 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har utförts för att undersöka möjliga interaktioner med CYP-enzymerna 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 IC_{50} s med 67,6 μ m respektive 44,1 μ m. Ceftobiprol 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 ceftobiprol administreras tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillfredsställande och välkontrollerade studier med ceftobiprol 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 ceftobiprol 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 ceftobiprol ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling.

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

Ceftobiprol kan påverka förmågan att köra och använda maskiner eftersom yrsel är en vanlig biverkning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

1 668 patienter har fått ceftobiprol i terapeutiska kliniska studier hos vuxna. 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 ceftobiprol 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). **Tabell 3 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: Kramper (inklusive anfall, epilepsi, generaliserade toniska-kloniska anfall, myoklonisk epilepsi, myoklonisk anfallsliknande händelse och status epilepticus)
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga: Dyspné, faryngolaryngeal smärta, astma

Klassificering av organsystem	Frekvens: biverkningar
Magtarmkanalen	Vanliga: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, dyspepsi
Lever och gallvägar	Vanliga: Ökade leverenzymmer (inklusive AST, ALT, LDH och alkaliskt fosfatas)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Utslag (inklusive makulärt, papulärt, makulo-papulärt och allmänt utslag), pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: Njursvikt (inklusive potentiella interaktioner med nefrotoxiska läkemedel)
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

Pediatrik population

I en terapeutisk klinisk studie av pediatrika patienter med samhällsförvärd pneumoni eller nosokomial pneumoni fick 94 försökspersoner i åldrarna 3 månader till 17 år ceftobiprol. I två andra kliniska studier fick 64 försökspersoner i åldrarna 3 månader till 17 år samt 15 försökspersoner i åldrarna 0 (födsel) till < 3 månader en enkeldos av ceftobiprol. Sammanfattningsvis var säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter likvärdig med den som observerats hos den vuxna populationen.

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 via det nationella rapporteringssystemet:

Läkemedelsverket,
Box 26,
SE-751 03 Uppsala, webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Information om överdosering med ceftobiprol 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*.

Resistens

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 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

Tolkningskriterier för känslighetstest av minsta hämmande koncentration (MIC) har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ceftobiprol och är listade här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

PK/PD-förhållande

Liksom med andra betalaktam-antimikrobiska medel, har procentandelen tid med minsta hämmande koncentration (MIC) av den infekterande organismen över dosintervallet (%fT > 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 ceftobiprol påvisades i en välkontrollerad randomiserad fas 3-studie av patienter med HAP. Non-inferioritet mellan ceftobiprol 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 ceftobiprol var 37,7 % i ceftobiprol - gruppen (20 av 53 patienter) jämfört med 55,9 % i ceftazidim plus-linezolidgruppen (33 av 59 patienter). Se avsnitten 4.1 och 4.4.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ceftobiprol vid behandling av CAP har etablerats hos pediatriska patienter från 3 månader till 18 år. Användning av ceftobiprol i dessa åldersgrupper stöds av bevis från en adekvat och välkontrollerad studie av ceftobiprol hos vuxna, med tillägg av farmakokinetisk-, säkerhets- och effektdata från pediatriska studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakoncentrationer

De genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna för ceftobiprol 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 (se avsnitt 4.2), sammanfattas i Tabell 4. Farmakokinetiska egenskaper var likartade med administrering av enkel och multipel dos.

Tabell 4 Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar för ceftobiprol 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 ^a (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)

^a AUC anges som AUC_{last} och AUC_{0-8h} för enkeldos samt multipla doser.

Rika och/eller glesa plasmaprover samlades in i alla fas 3-studier. Baserat på de rika plasmakoncentrations-tidsprofilerna hos patienter med HAP och CAP, liknade ceftobiprols farmakokinetiska egenskaper i dessa populationer de som observerades hos friska försökspersoner.

PK/PD-studier i neutroger muslårinfektionsmodell indikerade att obundet %fT>MIC med ett PK/PD-index på cirka 30 % och ett mål på cirka 60 % skulle ge effektiv dosering med ceftobiprol vid behandling av infektioner orsakade av grampositiva respektive gramnegativa patogener. Populations-PK-analys och PK/PD-måluppfyllelseanalys användes för att stödja dosregimen för ceftobiprol hos vuxna och pediatriska försökspersoner.

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.

Biodistribution

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 ceftobiprol 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.

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 pediatrika patienter är baserade på farmakokinetisk modellering.

AUC (Area Under Curve) av ceftobiprol och av den mikrobiologiskt inaktiva metaboliten med öppnad ring är väsentligen förhöjd hos vuxna patienter med kronisk njursvikt och som kräver hemodialys, jämfört med friska vuxna. I en studie där sex vuxna försökspersoner med kronisk njursvikt, som stod på hemodialys, fick en enkel dos av 250 mg ceftobiprol 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 kronisk njursvikt 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 ceftobiprol 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. Viktbaserad dosjustering krävs för pediatrika patienter som väger mindre än 50 kg (se avsnitt 4.2).

Genomsnittsexponering av ceftobiprol hos pediatrika patienter med normal njurfunktion baserat på populationsfarmakokinetisk modellering är sammanfattat i Tabell 5 för de föreslagna pediatrika doserna (se avsnitt 4.2) och är liknande genomsnittsexponeringen observerad hos vuxna.

Tabell 5 Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar av ceftobiprol hos pediatrika patienter predikterat från populationsfarmakokinetisk modellering

Åldersgrupp	Doseringsregim	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-24 \text{ timmar}}$ (h·µg/ml)
Födsel 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 kg givna 10 mg/kg var 12:e timme som en 2-timmars 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 för vuxna men dosen ska justeras mot kroppsvikt hos pediatrika patienter som väger mindre än 50 kg.

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 perioden för infusion, se avsnitt 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	
Glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning eller Vatten för injektionsvätskor	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	24 timmar	8 timmar	96 timmar
	Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	8 timmar	96 timmar
	Lakterad Ringers lösning, injektionsvätska	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 avsnitt 4.2)

Spädningsmedel för beredning	Spädningsmedel för infusionslösning	Infusionslösningar förvaras vid 25 °C	Infusionslösningar förvaras vid 2 °C till 8 °C
		Skyddas EJ från ljus	Skyddas från ljus
Glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning	Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning	12 timmar	24 timmar
Vatten för injektionsvätskor	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	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 aluminiumförsegling 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 behöver en infusionslösning med en ceftobiprolkoncentration på 2 mg/ml, ska det frystorkade pulvret beredas med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

För pediatrika patienter < 12 år som behöver en infusionslösning med en ceftobiprolkoncentration på 4 mg/ml, måste det frystorkade pulvret beredas med antingen 10 ml glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning, om ytterligare spädning krävs används samma spädningslösning (d.v.s. glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning), eller med 10 ml vatten för injektionsvätskor, om ytterligare spädning krävs används natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning (se tabellerna i avsnitt 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 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, eller lakterad Ringers lösning, injektionsvätska. 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 beräknas baserat på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2) och får inte överskrida 250 ml (500 mg-dos).

Beredning av en dos på 250 mg av Zevtera-lösning för infusion för vuxna 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 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, eller lakterad Ringers lösning, injektionsvätska. 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 infusion med en koncentration på 4 mg/ml av ceftobiprol

Administrering via infusionspåse, flaska eller spruta:

Lösningen beredd med 10 ml glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning, måste spädas med samma spädningsmedel (d.v.s. glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning). Lösningen beredd med 10 ml vatten för injektionsvätskor måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning.

10 ml ska dras upp från infusionsbehållaren (t.ex. PVC eller PE infusionspåsar, glasflaskor) som innehåller 125 ml spädningsmedel 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 beräknas baserat på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2) och får inte överskrida 125 ml (500 mg-dos).

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 glukos 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning, eller vatten för injektionsvätskor, dras upp från injektionsflaskan och spädas med 46 ml av lämpligt spädningsmedel (se avsnitt 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 beräknas baserat på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2) och får inte överskrida 50 ml (200 mg-dos).

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

48438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 5 december 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-12