▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Zevtera 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Ceftobiprol (entspricht 666,6 mg Ceftobiprol Medocaril Natrium). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Konzentrat 50 mg Ceftobiprol (entspricht 66,7 mg Ceftobiprol Medocaril Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält ca. 1,3 mmol (29 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes, gelbliches bis leicht bräunliches Pulver, das ganz oder teilweise klumpig sein kann.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 4,5 und 5,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zevtera ist für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

– Nosokomiale Pneumonie (NP) außer beatmungsassoziierter Pneumonie (BAP)
– Ambulant erworbene Pneumonie (AEP)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zevtera beträgt 500 mg, verabreicht als eine 2-stündige intravenöse Infusion alle 8 Stunden. Bei AEP kann, je nach klinischem Ansprechen des Patienten, nach Abschluss einer mindestens 3-tägigen intravenösen Behandlung mit Ceftobiprol Medocaril Natrium ein Wechsel auf ein geeignetes orales Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zevtera ist bei Kindern von Geburt bis zum im Alter von < 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Zevtera wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, außer in Fällen von mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe unten und Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. Kreatinin-Clearance [CL_{CR}] von 50 bis 80 ml/min) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} 30 bis < 50 ml/min) beträgt die empfohlene Zevtera Dosis 500 mg, verabreicht alle 12 Stunden als 2-stündige intravenöse Infusion. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CL_{CR}< 30 ml/min) beträgt die empfohlene Zevtera Dosis 250 mg alle 12 Stunden als 2-stündige intravenöse Infusion. Aufgrund der begrenzten klinischen Daten und der erwarteten erhöhten Exposition von Zevtera und seinem Metaboliten sollte Zevtera bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dialysepflichtige terminale Nierenfunktionsstörung

Ceftobiprol Medocaril Natrium ist hämodialysierbar. Die empfohlene Dosis für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit oder ohne intermittierende(r) Hämodialyse beträgt 250 mg Ceftobiprol Medocaril Natrium einmal alle 24 Stunden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 150 ml/min

Zu Beginn der Behandlung sollte der verschreibende Arzt die Nierenfunktion des Patienten anhand der Kreatinin-Clearance in ml/Minute bestimmen.

Bei Patienten mit einer supra-normalen Kreatinin-Clearance (> 150 ml/min) wird auf Grund pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Überlegungen eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Da Ceftobiprol aber zu einem minimalen Anteil in der Leber verstoffwechselt und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, wird bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosierungsanpassung als nicht erforderlich erachtet.

Art der Anwendung

Zevtera muss rekonstituiert und dann weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6), bevor es als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden verabreicht wird.
Eine Ausfällung kann auftreten, wenn Zevtera mit Calcium-haltigen Lösungen im gleichen intravenösen Zugang gemischt wird. Daher darf Zevtera nicht mit Calcium-haltigen Lösungen, außer Ringer-Lactat-Injektionslösung gemischt, oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Cephalosporin-Gruppe.
Plötzlich einsetzende und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktische Reaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z.B. Penicilline oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei allen Betalactam-Antibiotika wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende (anaphylaktische) Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Beim Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Zevtera sofort abgebrochen und eine geeignete Notfallbehandlung eingeleitet werden.
Vor Beginn einer Therapie muss die Vorgeschichte des Patienten auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Zevtera, andere Cephalosporine oder andere Betalactam- Antibiotika überprüft werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Zevtera an Patienten mit einer Vorgeschichte von nicht-schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere Betalactam- Antibiotika verabreicht wird.

Dosierung oberhalb des empfohlenen Dosisbereichs

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit höheren Zevtera-Dosen als die empfohlenen 500 mg, verabreicht alle 8 Stunden.

Patienten mit bekanntem epileptischem Anfallsleiden

Es wurden (epileptische) Anfälle im Zusammenhang mit der Verabreichung von Zevtera festgestellt. (Epileptische) Anfälle im Zusammenhang mit der Verabreichung von Zevtera traten am häufigsten bei Patienten mit vorbestehenden Störungen des zentralen Nervensystems bzw. mit Krampfanfällen einhergehenden Erkrankungen auf, weshalb bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten ist.

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Zevtera wurde über Antibiotika-assoziierte und pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten, die während oder nach der Behandlung mit Zevtera Durchfall (Diarrhoe) entwickeln, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein Abbruch der Behandlung mit Zevtera sowie die spezifische Behandlung von Clostridium difficile Kolitis sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, welche die Peristaltik hemmen, dürfen nicht verabreicht werden.

Superinektion mit nicht-empfindlichen Organismen

Die Anwendung von Zevtera kann zum Wachstum zugunsten von nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, führen. Wenn während der Therapie Anzeichen einer Superinfektion auftreten, sind entsprechende Behandlungsmaßnahmen einzuleiten.

Renale Toxizität in Tieren

Bei Tieren wurde bei hohen Dosen von Zevtera eine reversible renale Toxizität verbunden mit einer Präzipitation von arzneimittelähnlichem Material in den distalen Tubuli beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl die klinische Bedeutung dieser Beobachtung nicht bekannt ist, ist es ratsam, bei Patienten, die Zevtera erhalten, eine eventuelle Hypovolämie zu korrigieren, um eine normale Harnausscheidung aufrechtzuerhalten.

Ausfällung mit Calcium-haltigen Lösungen

Eine Ausfällung kann auftreten, wenn Zevtera mit Calcium-haltigen Lösungen im gleichen intravenösen Zugang gemischt wird. Daher darf Zevtera nicht mit Calcium-haltigen Lösungen, außer Ringer-Lactat-Injektionslösung, gemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).

Einschränkungen der klinischen Daten

Es liegen keine Erfahrungen mit Ceftobiprol bei der Behandlung von HAP (außer VAP) und CAP bei HIV-positiven Patienten, Patienten mit Neutropenie, immungeschwächten Patienten und Patienten mit Myelosuppression vor. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (BAP)

Zevtera hat sich als nicht wirksam erwiesen zur Behandlung von Patienten mit BAP. Zevtera sollte bei Patienten mit BAP nicht zum Einsatz kommen (siehe Abschnitt 5.1). Basierend auf einer Post-hoc- Analyse, welche eine Tendenz zugunsten von Ceftobiprol gezeigt hat, wird zudem empfohlen, Zevtera bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NP), welche in der Folge künstlich beatmet werden müssen, mit besonderer Vorsicht zu verabreichen.

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Krankheitserreger

Empfindlichkeit gegen Enterobacteriaceae

Wie andere Cephalosporine ist auch Ceftobiprol anfällig auf Hydrolyse, die durch *Enterobacteriaceae* einschliesslich vieler Extended-Spectrum Betalactamasen (ESBL), Serin-Carbapenemasen, Metallo-Beta-

Laktamasen (unter anderen), produziert werden kann. Deshalb sollten Informationen zur Prävalenz von Enterobacteriaceae produzierenden Extended-Spectrum Betalactamasen (ESBL) vor der Auswahl einer Zevtera Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Direkter Antiglobulin-Test (Coombs-Test), Serokonversion und potenzielles Risiko für hämolytische Anämie.
Während der Behandlung mit einem Cephalosporin kann es zur Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulin-Tests (DAGT) kommen. In klinischen Studien gab es keine Hinweise auf hämolytische Anämie. Allerdings kann die Möglichkeit, dass im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Zevtera eine hämolytische Anämie auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit Zevtera eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Potenzielle Wechselwirkungen mit Serumkreatinin-Tests

Es ist nicht bekannt, ob Ceftobiprol, wie einige andere Cephalosporine, das alkalische Pikrat-Assay zur Bestimmung des Serumkreatinins (Jaffé-Reaktion) beeinträchtigt, was zu irrtümlich hohen Kreatinin-Werten führen kann. Während der Behandlung mit Zevtera empfiehlt es sich, eine enzymatische Methode zur Bestimmung des Serumkreatinins zu verwenden.

Potenzielle Wechselwirkungen mit Urin-Glucose-Tests

Während der Behandlung mit Zevtera empfiehlt es sich, eine enzymatische Methode zum Nachweis einer Glukosurie zu verwenden, da es zu möglichen Wechselwirkungen mit Tests, die auf Reduktion von Kupfer beruhen, kommen kann.
Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis ungefähr 1,3 mmol (29 mg) Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Um potentielle Interaktionen auf der Ebene der CYP Enzyme abzuklären, wurden in vitro Studien durchgeführt. Die in diesen Studien verwendeten Konzentrationen von Ceftobiprol waren jedoch durch die Löslichkeit begrenzt, und das Potential von CYP Wechselwirkungen mit Arzneimitteln konnte nicht ausgeschlossen werden.
In vitro Studien haben gezeigt, dass Ceftobiprol OATP1B1 und OATP1B3 mit einem IC_{50}-Wert von 67,6 µM bzw. 44,1 µM inhibiert. Zevtera kann die Konzentrationen von Arzneimitteln, die durch OATP1B1 und OATP1B3 eliminiert werden, z.B. Statine (Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), Glibenclamid und Bosentan, erhöhen.
Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Vorsicht ist geboten, wenn Zevtera zusammen mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien über die Verwendung von Zevtera bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).
Da keine Daten in exponierten menschlichen Schwangerschaften verfügbar sind, sollte Zevtera während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn unbedingt erforderlich.

Stillzeit

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Ceftobiprol/Metaboliten in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Ceftobiprol bei Menschen über die Muttermilch übergeht, und das Risiko einer Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit einer Allgerieentwicklung sollte in Betracht gezogen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob entweder das Stillen zu beenden ist, oder die Therapie mit Zevtera abzubrechen oder auf eine Therapie mit Zevtera zu verzichten ist, unter Berücksichtigung des Nutzens vom Stillen für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftobiprol Medocaril auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Ceftobiprol Medocaril ergeben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Da jedoch Schwindel eine häufige Nebenwirkung ist, werden das Führen von Fahrzeugen und die Bedienung von Maschinen während der Behandlung mit Zevtera nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In therapeutischen klinischen Studien erhielten 1.668 Teilnehmer Zevtera. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.239 Teilnehmer (696 Teilnehmer mit ambulant erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie und 543 Teilnehmer mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen, cSSTIs) 500 mg dreimal täglich, 389 Teilnehmer (cSSTIs) 500 mg zweimal täglich und 40 Teilnehmer (cSSTIs) 750 mg zweimal täglich.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥3% der mit Zevtera behandelten Patienten auftraten, waren: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Reaktionen an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit (einschließlich Urtikaria, juckender Hautausschlag und Arzneimittelallergie), und Dysgeusie.
Weniger häufig berichtete, aber ernstere Nebenwirkungen umfassen Thrombozytopenie, Agranulozytose, Anaphylaxie, Clostridium difficile Kolitis, Krampfanfälle, Agitiertheit (einschließlich Unruhe, Panikattacken und Alpträume) und Nierenversagen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung und der Nachverfolgung mit folgenden Häufigkeiten berichtet: sehr häufig (1/10); häufig (1/100, <1/10); gelegentlich (1/1.000,<1/100); selten (1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten der Anwendungsbeobachtung

Systemorganklasse	***Häufigkeit: Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Pilzinfektionen (einschließlich vulvovaginalen, oralen und kutanen Pilzinfektionen) Gelegentlich: Clostridium difficile Kolitis**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Eosinophilie***, Leukopenie, Anämie, Thrombozytose, Thrombozytopenie Nicht bekannt: Agranulozytose*
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig: Überempfindlichkeit (einschließlich Urtikaria, juckender Hautausschlag und Arzneimittelüberempfindlichkeit) Gelegentlich: Anaphylaxie**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Hyponatriämie Gelegentlich: Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Unruhe (einschließlich Angst, Panikattacken und Alpträume)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit*** Nicht bekannt: Krampfanfälle***
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnoe, Pharyngolaryngealschmerzen***, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anstieg der Leberenzyme (einschließlich AST, ALT, LDH und alkalische Phosphatase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag (einschließlich fleckigem, papulösem, fleckig-papulösem und generalisiertem Ausschlag), Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Muskelkrämpfe***
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Reaktionen am Infusionsort Gelegentlich: Periphere Ödeme
Untersuchungen	Gelegentlich: erhöhte Triglyzeride im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte Blutzuckerwerte Nicht bekannt: Positiver direkter Coombs-Test (siehe Abschnitt 4.4)

* Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Da diese Reaktionen nach der Markteinführung spontan berichtet worden sind, ist eine zuverlässige Schätzung der Häufigkeiten nicht möglich, weshalb sie als "nicht bekannt" eingestuft werden.
** Siehe Abschnitt 4.4.
*** Nur in cSSTI Studien beobachtet

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim
Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43(0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten zu Überdosierungen mit Zevtera bei Menschen verfügbar. Die höchste täglich verabreichte Gesamtdosis in Phase-1-Studien betrug 3 g (1 g alle 8 Stunden). Falls es zu einer Überdosierung kommt, sollte sie symptomatisch behandelt werden. Die Ceftobiprol- Plasmakonzentrationen können mittels Hämodialyse verringert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Cephalosporine,
ATC-Code: J01DI01

Wirkmechanismus

Ceftobiprol entwickelt seine bakterizide Aktivität durch Bindung an wichtige Penicillin-bindende Proteine (PBPs) in empfindlichen Spezies. In grampositiven Bakterien, einschließlich Methicillin- resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) bindet Ceftobiprol an PBP2a. Es wurde gezeigt, dass Ceftobiprol auch eine In-vitro-Aktivität gegen Stämme mit abweichendem mecA-Homolog (mecC oder mecALGA251) besitzt. Ceftobiprol bindet auch an PBP2b bei Streptococcus pneumoniae (Penicillin-intermediäre Stämme), PBP2x bei S. pneumoniae (Penicillin-resistenten) und PBP5 bei Enterococcus faecalis.

Resistenzmechanismen

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Enterobakterien-Stämme, die Betalactamasen der Ambler Klasse A exprimieren, insbesondere Extended-Spectrum Betalactamasen (ESBL) vom Typ TEM, SHV und CTX-M sowie Carbapenemasen vom Typ KPC, Ambler Klasse B BetaLactamasen und Ambler Klasse D Betalactamasen, insbesondere ESBL-Varianten und Carbapenemasen (OXA-48). Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Stämme mit hoher Expression der Ambler Klasse C Betalactamasen.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von P. aeruginosa, welche zur Ambler Klasse A (z.B. PSE-1), Ambler Klasse B (z.B. IMP-1, VIM-1, VIM-2) und Ambler Klasse D (z.B. OXA-10) zugehörige Enzyme exprimieren. Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Isolate, welche in den regulatorischen Genen Mutationen vollzogen haben, die wiederum zu einer dereprimierten Expression der chromosomalen Ambler Klasse C Betalactamasen, oder einer Über-Expression von Mex XY Efflux Pumpen führen.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von *Acinetobacter* spp., welche Enzyme der Ambler Klasse A (z.B. VEB-1), Ambler Klasse B (z.B. IMP-1, IMP-4), Ambler Klasse D (z.B. OXA-25, OXA-26) exprimieren, oder welche eine dereprimierte Expression der chromosomalen Ambler Klasse C Betalactamasen aufweisen.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitsprüfung

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind wie folgt:

	MHK Grenzwerte (mg/l)	
Erreger	***Empfindlich (≤S)***	***Resistent (R >)***
Staphylococcus aureus (einschließlich MRSA)	2	2
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
Pseudomonas aeruginosa	IE[a]	IE[a]
Nicht speziesspezifischer Grenzwert[b]	4	4

[a] Keine ausreichenden Daten.
[b] Basierend auf dem PK/PD-Zielwert für gramnegative Organismen.

PK/PD Verhältnis

Wie bei anderen Betalactam-Antibiotika wurde gezeigt, dass der prozentuale Zeitraum des Dosierungsintervalls, in dem die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers überschritten wird (%T > MHK) der Parameter ist, der am besten mit der Wirksamkeit von Ceftobiprol korreliert.

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Wirksamkeit ist in klinischen Studien bei Patienten mit NP (ohne beatmungs-assoziierte Pneumonie) und AEP gegen folgende Erreger, welche in vitro empfindlich für Ceftobiprol waren, nachgewiesen worden:
Staphylococcus aureus (einschliesslich MRSA)
Streptococcus pneumoniae (einschließlich MDRSP)
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae

Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Krankheitserreger

Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Erreger wurde nicht nachgewiesen, obwohl *in vitro* Studien darauf hin deuten, dass sie in Abwesenheit eines erworbenen Resistenzmechanismus häufig empfindlich für Ceftobiprol sein würden:
Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.

Enterobacter spp
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.
In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegen Ceftobiprol sind:
Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Burkholderia cepacia complex
Mycoplasma pneumoniae
Mykobakterien
Nocardia spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Daten aus klinischen Studien

Nosokomiale Pneumonie

Die Wirksamkeit von Zevtera bei Patienten mit NP wurde in einer kontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie nachgewiesen. Die Nicht-Unterlegenheit von Zevtera gegenüber der Vergleichsgruppe konnte bei Patienten mit beatmungs-assozierter Pneumonie (d. h. Patienten, die > 48 Stunden nach Beginn einer Beatmung eine Lungenentzündung entwickeln) nicht nachgewiesen werden. Bei VAP betrugen die klinischen Heilungsraten 37,7 % in der Gruppe, die Zevtera erhielten (20 von 53 Patienten), im Vergleich zu 55,9 % bei der mit Ceftazidim plus Linezolid behandelten Gruppe (33 von 59 Patienten), siehe auch Abschnitte 4.1 und 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel Agentur hat für Zevtera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasmakonzentrationen

Die mittleren Werte der pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis Zevtera von 500 mg als 2-stündige Infusion und mehreren 500-mg-Dosen alle 8 Stunden als 2-stündige Infusion bei Erwachsenen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Einmal- und Mehrfachgaben waren ähnlich.

Mittelwerte (Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter von Zevtera bei Erwachsenen

Parameter	***500-mg-Einzeldosis als 120-minütige Infusion***	***Mehrere 500-mg-Dosen alle 8 Stunden als 120-minütige Infusion***
C_{max} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC (µg•h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
$t_{1/2}$ (Stunden)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
Cl (ml/min)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

Verteilung

Ceftobiprol bindet nur minimal (16%) an Plasmaproteine und die Bindung erfolgt nicht konzentrationsabhängig. Das Ceftobiprol-Steady-state-Verteilungsvolumen (18 Liter) entspricht ungefähr dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen beim Menschen.

Biotransformation Der Wirkstoff in Zevtera ist Ceftobiprol Medocaril Natrium, welches die Prodrug des wirksamen Bestandteils Ceftobiprol ist. Die Umwandlung aus der Prodrug Ceftobiprol Medocaril Natrium in das wirksame Ceftobiprol erfolgt schnell und wird durch unspezifische Plasmaesterasen bewerkstelligt. Die Prodrug-Konzentrationen sind vernachlässigbar und nur während der Infusion im Plasma und Urin messbar. Der bei der Spaltung der Prodrug entstehende Metabolit ist Diacetyl, eine endogene menschliche Verbindung.

Ceftobiprol unterliegt einer minimalen Verstoffwechselung in den mikrobiologisch inaktiven Offenen- Ring-Metaboliten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist die systemische Exposition dieses Metaboliten wesentlich geringer als für Ceftobiprol und beträgt etwa 4% bezogen auf die Exposition zu Ceftobiprol.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Ceftobiprol ein Inhibitor der Leberzellen Aufnahme-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 ist, nicht aber von PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 oder OCT2. Ceftobiprol ist ein potentiell schwaches Substrat der Nierentubulus-Zellen Aufnahme- Transporter OAT1 und OCT2.

Ceftobiprol bindet nur gering an Eiweiße (16%) und ist kein PgP-Inhibitor oder -Substrat. Das Potential anderer Substanzen, Wechselwirkungen mit Ceftobiprol einzugehen, ist minimal, da nur ein geringer Teil von Ceftobiprol metabolisiert wird. Aus diesem Grund werden keine relevanten Arzneimittelinteraktionen erwartet

(siehe Abschnitt 4.5).
Da Ceftobiprol keiner tubulären Sekretion unterliegt und nur ein Bruchteil reabsorbiert wird, werden keine renalen Arzneimittelinteraktionen erwartet.

Elimination

Ceftobiprol wird mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Stunden primär unverändert renal ausgeschieden. Der vorherrschende Eliminationsmechanismus ist die glomeruläre Filtration, mit einer geringen aktiven Reabsorption. Nach Verabreichung einer Einzeldosis werden beim Menschen ca. 89 % der verabreichten Dosis im Urin als aktives Ceftobiprol (83%), Offen-Ring-Metabolit (5%) und Ceftobiprol-Medocaril (<1%) wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Ceftobiprol zeigt eine lineare und zeitunabhängige Pharmakokinetik. Die C_{max} und AUC von Zevtera steigen proportional zur Dosis über einen Bereich von 125 mg bis 1 g an. Steady-state- Wirkstoffkonzentrationen werden schon am ersten Behandlungstag erreicht; bei Personen mit normaler Nierenfunktion ist nach alle 8-stündlicher Verabreichung keine nachweisbare Anreicherung feststellbar.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Wie bei anderen Betalactam-Antibiotika konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne, die die Plasmakonzentration von Zevtera die MHK (%T>MHK) für den Erreger überschreitet, am besten mit der Wirksamkeit in den klinischen und präklinischen Pharmakokinetik-/Pharmakodynamik-Studien korreliert.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Schätzung der Kreatinin-Clearance sollte auf der Cockcroft-Gault-Formel unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts basieren. Während der Behandlung mit Ceftobiprol empfiehlt es sich, eine enzymatische Methode zur Bestimmung des Serumkreatinins zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Ceftobiprol ist bei gesunden Personen und Personen mit geringer Einschränkung der Nierenfunktion (CL_{CR} 50 bis 80 ml/min) ähnlich. Die Ceftobiprol AUC war bei Personen mit mäßiger (CL_{CR} 30 bis < 50 ml/min) und schwerer (CL_{CR} < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung 2,5- bzw. 3,3-mal höher als bei Personen mit normaler Nierenfunktion. Eine Anpassung der Dosierung für Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Dialysepflichtige terminale Nierenfunktionsstörung

Verglichen mit gesunden Probanden, sind die AUCs von Ceftobiprol und dem mikrobiologisch inaktiven Ring-offenen Metaboliten bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die eine Hämodialyse benötigen, deutlich erhöht. In einer Studie, in der sechs Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse eine Einzeldosis von 250 mg Zevtera als intravenöse Infusion erhielten, wurde gezeigt, dass Ceftobiprol mit einem Extraktionsverhältnis von 0,7 hämodialysierbar ist (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 150ml/min

Die systemische Clearance (CL_{SS}) von Ceftobiprol war bei Patienten mit einer CL_{CR} > 150 ml/min 40% größer im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion (CR_{Cl} = 80-150 ml/min). Das Verteilungsvolumen war 30% größer. In dieser Population wird aufgrund von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Überlegungen empfohlen, die Dauer der Infusion zu verlängern (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Ceftobiprol nicht untersucht. Da Ceftobiprol nur minimal in der Leber verstoffwechselt und hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden wird, ist es nicht zu erwarten, dass die Clearance von Ceftobiprol durch eine eingeschränkte Leberfunktion beeinflusst wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Populations-pharmakokinetischen Daten zeigten, dass das Alter als unabhängiger Parameter keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ceftobiprol besitzt. Eine Anpassung der Dosierung für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion wird als nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die systemische Exposition gegenüber Ceftobiprol war bei Frauen höher als bei Männern (21% für C_{max} und 15% für AUC), die %T>MHK war jedoch bei Frauen und Männern ähnlich. Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts wird daher als nicht erforderlich erachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Populations-pharmakokinetische Analysen (einschließlich Kaukasier, Schwarzen und andere Gruppen) und eine spezielle pharmakokinetische Studie an gesunden japanischen Probanden zeigten keine Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Ceftobiprol. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit wird daher als nicht erforderlich erachtet.

Körpergewicht

Es wurde eine Studie in stark übergewichtigen Probanden durchgeführt. Eine Anpassung der Dosis an das Körpergewicht ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei hohen Dosen wurde nur bei kleinen Tieren wie Ratten und Seidenaffen und nach Bolusgabe eine reversible renale Toxizität, die durch Präzipitation von arzneimittelähnlichen Material in den distalen Tubuli verur-

sacht wurde, beobachtet. Bei Tieren wurde bei Konzentrationen im Urin, die bis zu 12- mal höher waren als die beim Menschen bei therapeutischen Dosen auftretenden Konzentrationen, keine Nieren-Toxizität beobachtet. Nach einmaligen und mehrfachen Dosen wurde bei Expositionen, die basierend auf $C_{max,}$ 6-mal oder höher über der menschlichen Exposition lagen, Krampfanfälle beobachtet.
Bei kleinen Tieren (Ratten und Seidenaffen), aber nicht bei Hunden, wurden Reizungen an der Infusionsstelle, die zur Thrombusbildung führten, beobachtet. In prä- und postnatalen Entwicklungsstudien bei Ratten fand sich bei für das Muttertier toxischen Dosierungen eine Verringerung der Größe und der Überlebensrate bis zum vierten postpartalen Tag. Es ist nicht bekannt, ob diese Ergebnisse für die Anwendung an Menschen relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Dieses Arzneimittel darf nicht gemischt oder gleichzeitig mit Calcium-haltigen Lösungen (außer mit Ringer-Lactat-Injektionslösung) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.6.
Dieses Arzneimittel darf über ein Y-Stück nicht gleichzeitig verabreicht werden mit: Acyclovir-Natrium, Amikacin-Sulfat, Amiodaron-Hydrochlorid, Amphotericin B (kolloidal), Calciumgluconat, Caspofunginacetat, Ciprofloxacin, Cisatracuriumbesylat, Diazepam, Diltiazemhydrochlorid, Diphenhydramin-Hydrochlorid, Dobutaminhydrochlorid, Dopaminhydrochlorid, Esomeprazol-Natrium, Famotidin, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Haloperidollactat, Hydromorphon-Hydrochlorid, Hydroxyzinhydrochlorid, normale Human-Insuline, Insulin lispro, Labetalolhydrochlorid, Levofloxacin, Lidocainhydrochlorid, Magnesiumsulfat, Meperidinhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Midazolamhydrochlorid, Milrinon-Lactat, Morphinsulfat, Moxifloxacinhydrochlorid, Ondansetronhydrochlorid, Pantoprazol-Natrium Kaliumphosphat, Promethazinhydrochlorid, Remifentanil-Hydrochlorid, Natriumphosphat, Tobramycinsulfat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche mit Pulver
3 Jahre
Nach Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung (50 mg/ml) konnte für 1 Stunde bei 25°C und für bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C nachgewiesen werden.
Nach Verdünnung
Die chemischen und physikalischen Stabilitätsdaten belegen den gesamten Zeitraum in dem die Rekonstitution und Infusion (2,67 mg/ml) abgeschlossen sein muss, siehe folgende Tabelle:
Maximale Zeitspanne, in der die Rekonstitution und Infusion (einschließlich einer zweistündigen Infusionsdauer, siehe Abschnitt 4.2) abgeschlossen werden muss

Als Verdünnungsmittel verwendete Infusionslösung	***Infusionslösung, gelagert bei 25°C***		***Infusionslösung, gelagert bei 2°C – 8°C (Kühlschrank)***
	Vor Licht geschützt	NICHT vor Licht geschützt	Vor Licht geschützt
0,9 % NaCl (9 mg/ml) Infusionslösung	24 Stunden	8 Stunden	96 Stunden
5 % Dextrose (50 mg/ml) Infusionslösung	12 Stunden	8 Stunden	96 Stunden
Ringer-Lactat-Injektionslösung	24 Stunden	8 Stunden	Nicht im Kühlschrank lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn die Art der Rekonstitution und anschließende Verdünnung schließt ein Risiko für mikrobielle Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.
Die rekonstituierten und verdünnten Lösungen dürfen nicht eingefroren oder direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt werden.
Wenn die Infusionslösung im Kühlschrank aufbewahrt wird, sollte man sie vor der Verabreichung zuerst Raumtemperatur annehmen lassen. Die Infusionslösung muss während der Verabreichung nicht vor Licht geschützt werden.
Die Infusionslösung sollte wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zubereitet und verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor

Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und/oder Verdünnung Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 20-ml-Durchstechflasche aus Typ 1 Glas mit einem grauen Bromobutyl-Elastomerstopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit blauer Kunststoffkappe.
Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt. Zevtera muss vor der Infusion rekonstituiert und weiter verdünnt werden.

Schritt 1. Rekonstitution

10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder 5%ige Dextrose (50 mg/ml) in die Durchstechflasche geben und die Durchstechflasche kräftig schütteln, bis das Pulver komplett aufgelöst ist, was in einigen Fällen bis zu 10 Minuten dauern kann. Das Volumen des resultierenden Konzentrats wird etwa 10,6 ml betragen. Eventuell entstandenen Schaum auflösen lassen, die Lösung visuell überprüfen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel komplett aufgelöst ist und keine unaufgelösten Teilchen mehr vorhanden sind. Das rekonstituierte Konzentrat enthält 50 mg/ml Ceftobiprol und muss vor der Verabreichung weiter verdünnt werden. Es wird empfohlen, die rekonstituierte Lösung sofort weiter zu verdünnen. Falls dies jedoch nicht möglich sein sollte, kann die rekonstituierte Lösung bis zu einer Stunde bei Raumtemperatur und bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Schritt 2. Verdünnung

Herstellung einer 500 mg-Dosis Zevtera Infusionslösung

10 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche aufziehen und in ein geeignetes Behältnis (z. B. PVC oder PE Infusionsbeutel, Glasflasche) geben, der bereits 250 ml 0,9%-NaCl (9 mg/ml) Infusionslösung, 5%ige Dextrose (50 mg/ml) oder Ringer-Lactat-Lösung enthält. Die Infusionslösung vorsichtig 5-10 Mal schwenken, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen. Den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels infundieren, um eine 500 mg Dosis Zevtera zu verabreichen.

Herstellung 250 mg-Dosis Zevtera Infusionslösung für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

5 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche aufziehen und in ein geeignetes Behältnis (z. B. PVC oder PE Infusionsbeutel, Glasflasche) geben, der bereits 125 ml 0,9%-NaCl (9 mg/ml) Infusionslösung, 5%ige Dextrose (50 mg/ml) oder Ringer-Lactat-Lösung enthält. Die Infusionslösung vorsichtig 5-10 Mal schwenken, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln vermeiden, um einer Schaumbildung des Produkts vorzubeugen. Den gesamten Inhalt des Infusionsbeutels infundieren, um eine 250 mg Dosis Zevtera zu verabreichen.

Die Infusionslösung sollte klar bis leicht opaleszent und eine gelbliche Farbe aufweisen. Die Infusionslösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Feststoffteilchen kontrolliert werden und muss verworfen werden, wenn Feststoffteilchen sichtbar sind.

Detaillierte Angaben zum Zeitraum, in dem die Rekonstitution, Verdünnung und Infusion abgeschlossen werden muss, sind in Abschnitt 6.3 nachzulesen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Basilea Medical Ltd.
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Vereinigtes Königreich
Email:medical.information@basilea.com

8. Zulassungsnummer

135392

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Februar 2014

10. Stand der Information

November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.