

▼ 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.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zevtera 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Cefotibiprol (entsprechend 666,6 mg Ceftobiprolmedocartil-Natrium). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Konzentrat 50 mg Cefotibiprol (entsprechend 66,7 mg Ceftobiprolmedocartil-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 zusammengebacken sein kann.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Nosokomiale Pneumonie (NP) außer beatmungsassoziierte 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 Ceftobiprolmedocartil-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 an bis zu einem 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 mäßig

biger 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 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

Ceftobiprolmedocartil-Natrium ist hämodialysierbar. Die empfohlene Dosis für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit oder ohne intermittierende(r) Hämodialyse beträgt 250 mg Ceftobiprol (als 2-stündige Infusion) 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 von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Überlegungen eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Da Ceftobiprol nur 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 aufgelöst und 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-Laktat-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 Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen Betalaktam-Antibiotika wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Sofortreaktionen) 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 Betalaktam-Antibiotika überprüft werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Zevtera an Patienten mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Betalaktam-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, sollten nicht verabreicht werden.

Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern

Die Anwendung von Zevtera kann zu übermäßigem Wachstum 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 und eine Präzipitation von arzneimittelähnlichem

Zevtera 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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-Laktat-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 NP (außer BAP) und AEP bei HIV-positiven Patienten, Patienten mit Neutropenie, immungeschwächten Patienten und Patienten mit Myelosuppression vor. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Patienten mit beatmungsassoziiertes 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). Außerdem wird auf der Basis einer Post-hoc-Analyse, die einen Trend zugunsten von Ceftobiprol zeigte, empfohlen, Zevtera bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, welche in der Folge künstlich beatmet werden müssen, mit besonderer Vorsicht zu verabreichen.

Therapeutische Wirksamkeit gegen spezifische Krankheitserreger

Empfindlichkeit gegen Enterobacteriaceae

Wie andere Cephalosporine ist auch Ceftobiprol anfällig für Hydrolyse, die durch Enterobacteriaceae einschließlich vieler Extended Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL), Serin-Carbapenemasen, Metallo-Beta-Laktamasen (unter anderen), produziert werden kann. Deshalb sollte vor der Entscheidung für eine Behandlung mit Ceftobiprol die Prävalenz von Extended Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) produzierenden Enterobacteriaceae 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 zum Auftreten 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) beeinflusst, 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-Glukose-Tests

Während der Behandlung mit Zevtera empfiehlt es sich, eine enzymatische Methode zum Nachweis einer Glukosurie zu verwenden, da Tests, die auf Reduktion von Kupfer beruhen, möglicherweise beeinflusst werden können.

Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis ungefähr 1,3 mmol (29 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Um potentielle Interaktionen auf der Ebene der CYP-Enzyme und Transporter abzuklären, wurden *in vitro*-Studien durchgeführt. Die in den Studien verwendeten Konzentrationen waren jedoch durch die Löslichkeit von Ceftobiprol begrenzt, weshalb das Potential von CYP-Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden kann.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftobiprol OATP1B1 und OATP1B3 mit einem IC₅₀-Wert von 67,6 µM bzw. 44,1 µM inhibiert. Zevtera kann die Konzentrationen von Medikamenten, 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 engem therapeutischem Index 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 lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Da keine Daten in exponierten menschlichen Schwangerschaften verfügbar sind, sollte Zevtera während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Zevtera unbedingt notwendig.

Stillzeit

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Ceftobiprol/Metaboliten in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Ceftobiprol bei

Menschen über die Muttermilch ausgeschieden wird, und das Risiko einer Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute bei gestillten Kindern kann nicht ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit einer Allergieentwicklung sollte in Betracht gezogen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen zu beenden, oder die Therapie mit Zevtera abubrechen oder auf eine Therapie mit Zevtera zu verzichten. Diese Entscheidung soll unter der Berücksichtigung des Nutzens vom Stillen für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau gefällt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftobiprol auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Ceftobiprol geben 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, wird das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Zevtera nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In therapeutischen klinischen Studien erhielten 1668 Teilnehmer Zevtera. In diesen Studien erhielten insgesamt 1239 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) erhielten 500 mg zweimal täglich und 40 Teilnehmer (cSSTIs) erhielten 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 Geschmacksstörung.

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 bis < 1/10); gelegentlich (1/1.000 bis < 1/100); selten (1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Siehe Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Pilzinfektionen (einschließlich vulvovaginaler, oraler und kutaner Pilzinfektionen) Gelegentlich: <i>Clostridium difficile</i> -Kolitis**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Eosinophilie***, Leukopenie, Anämie, Thrombozytose, Thrombozytopenie Nicht bekannt: Agranulozytose*
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig: Überempfindlichkeit (einschließlich Urtikaria, juckende Hautausschläge und Arzneimittelüberempfindlichkeit) Gelegentlich: Anaphylaxie**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Hyponatriämie Gelegentlich: Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Unruhe (einschließlich Angst, Panikattacken und Alpträumen)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Geschmacksstörung, 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 (AST, ALT, LDH und alkalische Phosphatase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag (fleckiger, papulöser, fleckig-papulöser und generalisierter 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: Triglyzeride im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, 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

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten zu Überdosierungen mit Zevtera bei Menschen verfügbar. Die höchste täglich verabreichte Dosis 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 und Peneme
ATC-Code: J01DI01

Wirkmechanismus

Ceftobiprol entwickelt seine bakterizide Aktivität durch Bindung an wichtige Penicillinbindende Proteine (PBP's) in empfindlichen Spezies. In grampositiven Bakterien,

einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA,) bindet Ceftobiprol an PBP2a. Ceftobiprol besitzt auch eine *in vitro*-Aktivität gegen Stämme mit verschiedenen *mecA*-Homologen (*mecC* oder *mecALGA251*). 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 Beta-Laktamasen der Ambler Klasse A exprimieren, insbesondere Extended Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) vom Typ TEM, SHV und CTX-M sowie Carbapenemasen vom Typ KPC, Ambler Klasse B Beta-Laktamasen und Ambler Klasse D Beta-Laktamasen, insbesondere ESBL-Varianten und Carbapenemasen (OXA-48). Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Stämme mit hoher Expression der Ambler Klasse C Beta-Laktamasen.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von *P. aeruginosa*, welche Enzyme der 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) exprimieren. Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Isolate mit erworbenen Mutationen in den regulatorischen Genen, was zu einer dereprimierten Expression der chromosomalen Ambler

Klasse C Beta-Laktamasen, oder einer Über-Expression von Mex XY Efflux Pumpen führt.

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 Beta-Laktamasen aufweisen.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitsprüfung

Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind wie in der Tabelle auf Seite 4 oben.

PK/PD-Verhältnis

Wie bei anderen Betalaktam Antibiotika (antimikrobiellen Wirkstoffen) 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 wurde in klinischen Studien bei Patienten mit NP (ohne Beatmungs-assoziierte Pneumonie) und AEP gegen fol-

Zevtera 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/l)	
	Empfindlich ($\leq S$)	Resistent ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (einschließlich MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a
Nicht speziesspezifischer Grenzwert ^b	4	4

^a Keine ausreichenden Daten.

^b Basierend auf dem PK/PD-Zielwert für gramnegative Erreger.

gende Erreger, welche *in vitro* empfindlich für Ceftobiprol waren, gezeigt:

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 hindeuten, dass sie in Abwesenheit eines erworbenen Resistenzmechanismus vermutlich empfindlich gegenüber Ceftobiprol sind:

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 zeigen, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Ceftobiprol sind:

Chlamydia (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 Gruppe, die das Vergleichspräparat erhielt, konnte bei Patienten mit Beatmungs-assoziierte Pneumonie (d.h. Patienten, die > 48 Stunden nach Beginn einer Beatmung eine Lungenentzündung entwickeln) nicht gezeigt werden. Die klinischen Heilungsraten bei mit Zevtera behandelten Patienten betrugen 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 zur Behandlung der Pneumonie in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasmakonzentrationen

Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis Zevtera von 500 mg als 2-stündige Infusion und mehrerer 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.

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Ceftobiprol unterliegt einer minimalen Stoffwechselung in den mikrobiologisch inaktiven open-ring-Metaboliten. Die systemische Exposition des open-ring-Metaboliten ist erheblich niedriger als die des Ceftobiprol, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nur etwa 4 % des Ausgangsstoffes.

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 Aufnahme-Transporter OAT1 und OCT2 in die Nierentubulus-Zellen.

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 Ausscheidungsmechanismus 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-Medocartil (< 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 Verabreichung alle 8 Stunden keine nachweisbare Anreicherung feststellbar.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Wie bei anderen Betalactam-Antibiotika konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne, die die Plasmakonzentration von Zevtera die MHK ($\%T > MHK$) für den Infektionserreger 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

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)

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

Dialysepflichtige terminale Nierenfunktionsstörung

Verglichen mit gesunden Probanden sind die AUCs von Ceftobiprol und dem mikrobiologisch inaktiven open-ring-Metaboliten bei Patienten, die eine Hämodialyse benötigen, deutlich erhöht. In einer Studie, in der sechs Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse eine Einzeldosis von 250 mg Ceftobiprol 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 > 150 ml/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 Überlegungen zum Verhältnis von Pharmakokinetik/Pharmakodynamik 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 Ausscheidung von Ceftobiprol durch eine eingeschränkte Leberfunktion beeinflusst wird (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Populationspharmakokinetischen 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), bei der $\%T > MHK$ wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt. Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts wird als nicht erforderlich erachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Populations-pharmakokinetische Analysen (einschließlich Kaukasier, Menschen schwar-

zer Hautfarbe und afrikanischer Abstammung sowie anderer 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 als nicht erforderlich erachtet.

Körpergewicht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei kleinen Tieren wie Ratten und Seidenaffen wurde nur bei hohen Dosen und nach Bolusgabe eine reversible renale Toxizität, die durch Präzipitation von arzneimittelähnlichen Substanzen in den distalen Tubuli verursacht 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 einmaliger und mehrfacher Verabreichung 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 Wurfgröße und der Überlebensrate bis zum vierten postpartalen Tag. Es ist nicht bekannt, ob diese Befunde 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 mit Calciumhaltigen Lösungen (außer mit Ringer-Laktat-

Injektionslösung) gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.6.

Dieses Arzneimittel darf nicht über ein Infusionsbesteck mit Y-Stück gleichzeitig verabreicht werden mit:

Aciclovir-Natrium, Amikacinsulfat, Amiodaronhydrochlorid, Amphotericin B (kolloidal), Calciumgluconat, Caspofunginacetat, Ciprofloxacin, Cisatracurumbesilat, Diazepam, Diltiazemhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Dobutaminhydrochlorid, Dopaminhydrochlorid, Esomeprazol-Natrium, Famotidin, Filgrastim, Gentamicinsulfat, Haloperidollaktat, Hydromorphonhydrochlorid, Hydroxyzinhydrochlorid, normale Human-Insuline, Insulin lispro, Labetalolhydrochlorid, Levofloxacin, Lidocainhydrochlorid, Magnesiumsulfat, Meperidinhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Midazolamhydrochlorid, Milrinonlaktat, Morphinsulfat, Moxifloxacinhydrochlorid, Ondansetronhydrochlorid, Pantoprazol-Natrium, Kaliumphosphat, Promethazinhydrochlorid, Remifentanilhydrochlorid, Natriumphosphat und Tobramycinsulfat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche mit Pulver
3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung (50 mg/ml) wurde für 1 Stunde bei 25 °C und für bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen.

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 Tabelle unten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die rekonstituierten Lösungen und die Infusionslösungen dürfen nicht eingefroren oder direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt werden.

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	
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung	24 Stunden	8 Stunden	96 Stunden
Dextrose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung	12 Stunden	8 Stunden	96 Stunden
Ringer-Laktat-Injektionslösung	24 Stunden	8 Stunden	Nicht im Kühlschrank lagern.

Zevtera 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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 angewendet 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/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige 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 rekonstituiert und vor der Infusion weiter verdünnt werden.

Schritt 1: Rekonstitution

10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung werden in die Durchstechflasche gegeben; die Durchstechflasche wird kräftig geschüttelt, bis das Pulver komplett aufgelöst ist, was in einigen Fällen bis zu 10 Minuten dauern kann. Das Volumen des resultierenden Konzentrats beträgt etwa 10,6 ml. Eventuell entstandenen Schaum auflösen lassen; die rekonstituierte Lösung sollte visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel komplett aufgelöst ist und keine Schwebstoffe vorhanden sind. Das rekonstituierte Konzentrat enthält 50 mg/ml Ceftobiprol und muss vor der Verabreichung weiter verdünnt werden. Es wird empfohlen, die Lösung sofort weiter zu verdünnen. Falls dies nicht möglich ist, kann die 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 werden aus der Durchstechflasche entnommen und in ein geeignetes Behältnis (z. B. PVC- oder PE-Infusionsbeutel, Glasflasche) gegeben, welches bereits 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung, Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung enthält. Die Infusionslösung wird vorsichtig 5–10 Mal geschwenkt, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln ist zu vermeiden, um einer Schaumbildung vorzubeugen. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels wird infundiert, um eine Dosis von 500 mg zu verabreichen.

Herstellung einer 250 mg-Dosis Zevtera Infusionslösung für Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion

5 ml der rekonstituierten Lösung werden aus der Durchstechflasche entnommen und in ein geeignetes Behältnis (z. B. PVC- oder PE-Infusionsbeutel, Glasflasche) gegeben, welches bereits 125 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung, Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung enthält. Die Infusionslösung wird vorsichtig 5–10 Mal geschwenkt, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln ist zu vermeiden, um einer Schaumbildung vorzubeugen. Der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels wird infundiert, um eine Dosis von 250 mg zu verabreichen.

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

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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

88776.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung [bei Erwachsenen für die Behandlung der folgenden Infektionen angewendet:

- Nosokomiale Pneumonie (NP) außer beatmungsassoziierte Pneumonie (BAP)
- Ambulant erworbene Pneumonie (AEP)] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt