

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 Ceftobiprol (entsprechend 666,6 mg Ceftobiprolmedocaril-Natrium). Nach Rekonstitution enthält jeder ml Konzentrat 50 mg Ceftobiprol (entsprechend 66,7 mg Ceftobiprolmedocaril-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Durchstechflasche enthält ca. 0,95 mmol (22 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 Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen für die Behandlung der folgenden Infektionen angewendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Nosokomiale Pneumonie (NP) außer beatmungsassozierter 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

Tabelle 1 zeigt das empfohlene Dosierungsschema für erwachsene und pädiatrische Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Siehe Tabelle 1

Bei AEP kann, je nach klinischem Ansprechen des Patienten, nach Abschluss einer mindestens 3-tägigen intravenösen Behandlung mit Ceftobiprol ein Wechsel auf ein geeignetes orales Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Ceftobiprol bei Frühgeborenen liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

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 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. CL_{CR} von 50 bis 80 ml/min) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Tabelle 1: Dosierung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit normaler Nierenfunktion oder gering eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. Kreatinin-Clearance [CL_{CR}] $\geq 50 \text{ ml/min}$)

Altersgruppe	Körpergewicht (kg)	Ceftobiprol-Dosis	Konzentration der Infusionslösung ^a	Infusionsdauer/Häufigkeit
Erwachsene	-	500 mg	2 mg/ml	2-stündige Infusion / alle 8 Stunden
Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren	$\geq 50 \text{ kg}$	500 mg		
	< 50 kg	10 mg/kg	4 mg/ml	2-stündige Infusion / alle 8 Stunden
Kleinkinder im Alter von $\geq 33 \text{ kg}$	$\geq 33 \text{ kg}$	500 mg		
	$\geq 3 \text{ Monaten und Kinder} < 12 \text{ Jahren}$	15 mg/kg	2-stündige Infusion / alle 12 Stunden	2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
Neugeborene und Kleinkinder < 3 Monate	$\geq 4 \text{ kg}$	15 mg/kg		
	< 4 kg	10 mg/kg		

^a Siehe Abschnitt 6.6.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} 30 bis $< 50 \text{ ml/min}$), erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} 10 ml/min bis $< 30 \text{ ml/min}$) und erwachsenen mit dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung (ESRD) sollte die Dosierung von Ceftobiprol entsprechend Tabelle 2 angepasst werden. Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um Dosierungsanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit ESRD zu empfehlen.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Die Dosisempfehlungen für pädiatrische Patienten basieren auf pharmakokinetischen Modellen.

Aufgrund der begrenzten klinischen Daten und der erwarteten erhöhten Exposition von Ceftobiprol und seinem Metaboliten sollte Ceftobiprol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $> 150 \text{ ml/min}$

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 ($> 150 \text{ ml/min}$) 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 begrenzte 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. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren beträgt die Ceftobiprol-Konzentration in der Infusionslösung 2 mg/ml. Um das Infusionsvolumen bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahre zu begrenzen, beträgt für diese Patienten die Ceftobiprol-Konzentration in der Infusionslösung 4 mg/ml.

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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Ceftobiprol sofort abgebrochen und eine geeignete Notfallbehandlung eingeleitet werden.

Vor Beginn einer Therapie muss die Vorgeschichte des Patienten auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftobiprol, andere Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika überprüft werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ceftobiprol an Patienten mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeitsreaktionen jeglicher Art gegen andere Betalaktam-Antibiotika verabreicht wird.

Zevtera 500 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 2 Dosierung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} 30 bis < 50 ml/min), schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{CR} < 30 ml/min) oder Patienten mit dialysepflichtiger ESRD

Altersgruppe	Kreatinin-Clearance CL_{CR} (ml/min) ^a	Ceftobiprol-Dosis	Konzentration der Infusionslösung ^d	Infusionsdauer (Stunden) / Häufigkeit
Erwachsene	30 bis < 50	500 mg	2 mg/ml	2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	250 mg		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden
	ESRD, einschließlich Hämodialyse ^b	250 mg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren	30 bis < 50	7,5 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	7,5 mg/kg ^c		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden
Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren	30 bis < 50	7,5 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	7,5 mg/kg ^c		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden
Kleinkinder im Alter von ≥ 3 Monaten und Kinder < 6 Jahren	30 bis < 50	10 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	10 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden
Neugeborene und Kleinkinder < 3 Monate, Körpergewicht ≥ 4 kg	30 bis < 50	15 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	15 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden
Neugeborene und Kleinkinder < 3 Monate, Körpergewicht < 4 kg	30 bis < 50	10 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 12 Stunden
	10 bis < 30	10 mg/kg		2-stündige Infusion / alle 24 Stunden

Hinweis: Soweit nicht anders angegeben, werden alle Therapien als 2-stündige Infusion mit einer zulässigen Höchstdosis von 500 mg, unabhängig vom Gewicht des Patienten, verabreicht.

- ^a Ermittelt in ml/min/1,73 m² unter Berücksichtigung der Schwartz-Formel für pädiatrische Patienten. Die CL_{CR} sollte engmaschig überwacht und die Dosis entsprechend einer sich ändernden Nierenfunktion angepasst werden.
- ^b Ceftobiprolmedocaril-Natrium ist hämodialysierbar; daher sollte Ceftobiprol an den Tagen der Hämodialyse nach der Hämodialyse verabreicht werden.
- ^c Bis zu einer maximalen Dosis von 250 mg.
- ^d Siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung oberhalb des empfohlenen Dosisbereichs

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit höheren Ceftobiprol-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 Ceftobiprol festgestellt. (Epileptische) Anfälle im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ceftobiprol 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.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhoe
Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ceftobiprol 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 Ceftobiprol Durchfall (Diarrhoe) entwickeln, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Ein

Abbruch der Behandlung mit Ceftobiprol sowie die spezifische Behandlung von *Clostridioides difficile* Kolitis sollten in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, welche die Peristaltik hemmen, sollten nicht verabreicht werden.

Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern

Die Anwendung von Ceftobiprol 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

Bei Tieren wurde bei hohen Dosen von Ceftobiprol eine reversible renale Toxizität und eine 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 Ceftobiprol erhalten, eine eventuelle Hypovolämie zu korrigieren, um eine normale Harnausscheidung aufrechtzuhalten.

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

Standardindikationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Ceftobiprol bei der Behandlung von NP (außer BAP) und AEP bei HIV-positiven Patienten, Patienten mit Neutropenie, immunschwächten Patienten und Patienten mit Myelosuppression vor. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (BAP)

Ceftobiprol hat sich als nicht wirksam erwiesen zur Behandlung von Patienten mit BAP. Ceftobiprol 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, Ceftobiprol bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, welche in der Folge künstlich beatmet werden müssen, mit besonderer Vorsicht zu verabreichen.

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 Ceftobiprol eine hämolytische Anämie auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit Ceftobiprol 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 Ceftobiprol empfiehlt es sich, eine enzymatische Methode zur Bestimmung des Serumkreatinins zu verwenden.

Potenzielle Wechselwirkungen mit Urin-Glukose-Tests

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält ca. 0,95 mmol (22 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maxima-

len täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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. Ceftobiprol kann die Konzentrationen von Medikamenten, die durch OATP1B1 und OATP1B3 eliminiert werden, z.B. Statine (Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), Glibenclamid und Bosantan, erhöhen.

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Vorsicht ist geboten, wenn Ceftobiprol 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 Ceftobiprol 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 Ceftobiprol während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Ceftobiprol 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 Diarrhoe 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 Ceftobiprol abzubrechen oder auf eine Therapie mit Ceftobiprol 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 Cef-

tobiprol geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

Ceftobiprol kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da Schwindel eine häufige Nebenwirkung ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In therapeutischen klinischen Studien mit Erwachsenen erhielten 1668 Teilnehmer Ceftobiprol. 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 Ceftobiprol 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, *Clostridioides 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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

In einer therapeutischen klinischen Studie mit pädiatrischen Patienten mit ambulant erworbener oder nosokomialer Pneumonie, erhielten 94 Teilnehmer im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren Ceftobiprol. In zwei weiteren klinischen Studien erhielten 64 Teilnehmer im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren und 15 Teilnehmer im Alter von 0 (Geburt) bis < 3 Monaten eine Einzeldosis von Ceftobiprol. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie bei Erwachsenen.

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 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 Ceftobiprol 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-Plasma-konzentrationen 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 Penicillin-bindende 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*.

Resistenzen

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 Carbenenmasen vom Typ KPC, Ambler Klasse B Beta-Laktamasen und Ambler Klasse D Beta-Laktamasen, insbesondere ESBL-Varianten und Carbenenmasen (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 chromosomal Ambler Klasse C Beta-Laktamasen, oder einer Über-Expression von MexXY 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 chromosomal Ambler Klasse C Beta-Laktamasen aufweisen.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitstestung

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK)-Werte als Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung wurden vom Euro-

Tabelle 3 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkungen	
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig: Gelegentlich:	Pilzinfektionen (einschließlich vulvovaginaler, oraler und kutaner Pilzinfektionen) <i>Clostridioides difficile</i> Kolitis (einschließlich pseudomembranöse Kolitis)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Eosinophilie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytose, Thrombozytopenie Agranulozytose
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Häufig: Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, juckende Hautausschläge und Arzneimittelüberempfindlichkeit) Anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig: Gelegentlich:	Hyponatriämie Hypokaliämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich:	Schlaflosigkeit, Unruhe (einschließlich Angst, Panikattacken und Alpträumen)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig: Gelegentlich:	Geschmacksstörung, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit Krampfanfälle (einschließlich epileptischer Krampfanfall, Epilepsie, generalisierter tonisch-klonischer Anfall, myoklonische Epilepsie, Myoklonie, Krampfanfall-ähnliche Phänomene und Status epilepticus)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich:	Dyspnoe, Pharyngolaryngealschmerzen, Asthma
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufig:	Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT, LDH und alkalische Phosphatase)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig:	Hautausschlag (fleckiger, papulöser, fleckig-papulöser und generalisierter Ausschlag), Juckreiz
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Gelegentlich:	Muskelkrämpfe
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich:	Nierenversagen (einschließlich potentieller Wechselwirkungen mit nephrotoxischen Arzneimitteln)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig: Gelegentlich:	Reaktionen am Infusionsort Periphere Ödeme
<i>Untersuchungen</i>	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Triglyceride im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, erhöhte Blutzuckerwerte Positiver direkter Coombs-Test

päischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Ceftobiprol festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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 (%fT > 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 folgende 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 Re-

sistenzmechanismus 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:

Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae

Burkholderia cepacia complex

Mycoplasma pneumoniae

Mykobakterien

Nocardia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Daten aus klinischen Studien

Nosokomiale Pneumonie

Die Wirksamkeit von Ceftobiprol bei Patienten mit NP wurde in einer kontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie nachgewiesen. Die Nicht-Unterlegenheit von Ceftobiprol gegenüber der Gruppe, die das Vergleichspräparat erhielt, konnte bei Patienten mit Beatmungs-assoziierteter Pneumonie (d.h. Patienten, die > 48 Stunden nach Beginn einer Beatmung eine Lungenentzündung entwickeln) nicht gezeigt werden. Die klinischen Heilungsraten bei mit

Ceftobiprol 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftobiprol bei der Behandlung von AEP wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren nachgewiesen. Die Verwendung von Ceftobiprol in diesen Altersgruppen wird durch Beweise aus angemessenen und gut kontrollierten Studien zu Ceftobiprol bei Erwachsenen sowie durch zusätzliche Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit aus pädiatrischen Studien gestützt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasmakonzentrationen

Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter einer Einzeldosis Ceftobiprol von 500 mg als 2-stündige Infusion und mehrerer 500 mg-Dosen alle 8 Stunden als 2-stündige Infusion bei gesunden Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2) sind in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Einmal- und Mehrfachgaben waren ähnlich.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

In allen Phase-3-Studien wurden umfangreiche und/oder wenige Plasmaproben entnommen. Basierend auf den umfangrei-

Tabelle 4 Mittelwerte (Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter von Ceftobiprol bei gesunden Erwachsenen

Parameter	500 mg-Einzeldosis als 120-minütige Infusion	Mehrere 500 mg-Dosen alle 8 Stunden als 120-minütige Infusionen
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC ^{a)} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
$t_{1/2}$ (Stunden)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
Cl (l/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

^{a)} Die AUC wird als AUC_{last} und AUC_{0-8 h} für Einzeldosen bzw. Mehrfachdosen angegeben.

chen Plasmakonzentrations-Zeit-Profilen bei Patienten mit NP und AEP waren die PK-Eigenschaften von Ceftobiprol in diesen Bevölkerungsgruppen ähnlich denen, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden.

PK/PD-Studien im neutropenischen Oberschenkelinfektionsmodell der Maus ergaben, dass der PK/PD-Index ungebunden, %FT₂ MHK war und ein Zielwert von etwa 30 % bzw. 60 % eine wirksame Dosierung von Ceftobiprol für die Behandlung von Infektionen durch grampositive bzw. grammegative Erreger ermöglichen würde. Zur Unterstützung des Dosierungsschemas für Ceftobiprol bei erwachsenen und pädiatrischen Probanden wurden eine Populations-PK-Analyse und eine PK/PD-Zielerreichungsanalyse durchgeführt.

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 bei gesunden Erwachsenen.

Biotransformation

Der Wirkstoff in Zevtera ist Ceftobiprol-medocaril-Natrium, welches das Prodrug des wirksamen Bestandteils Ceftobiprol ist. Die Umwandlung aus dem Prodrug Ceftobiprol-medocaril-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 Verstoffwechselung 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 bei gesunden Erwachsenen 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 Ceftobiprol 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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Schätzung der Kreatinin-Clearance sollte bei erwachsenen Patienten auf der Cockcroft-Gault-Formel unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts und bei pädiatrischen Patienten auf der Schwartz-Formel 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 Erwachsenen 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 gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion.

Eine Anpassung der Dosierung für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosisempfehlungen für pädiatrische Patienten basieren auf pharmakokinetischen Berechnungen.

Verglichen mit gesunden Erwachsenen sind die AUCs von Ceftobiprol und dem mikrobiologisch inaktiven open-ring-Metaboliten bei Erwachsenen mit dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung, die eine Hämodialyse benötigen, deutlich erhöht. In einer Studie, in der sechs erwachsene 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).

Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um eine Dosisanpassung bei pädiatrischen Patienten mit einer $CL_{CR} < 10$ ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtiger terminaler Nierenfunktionsstörung zu empfehlen.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 150 ml/min

Die systemische Clearance (CL_{SS}) von Ceftobiprol war bei erwachsenen 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).

Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetischen Daten zeigten, dass die Reifung der glomerulären Filtrationsrate einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ceftobiprol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr und jünger hat. Gewichtsbasierte Dosisanpassungen sind bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Die mittleren Expositionen gegenüber Ceftobiprol bei pädiatrischen Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion auf der Grundlage von Populations-PK-Modellen sind in Tabelle 5 für Dosierungen bei pädiatrischen Patienten zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2) und ähneln den bei Erwachsenen beobachteten mittleren Expositionen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Geschlecht

Die systemische Exposition gegenüber Ceftobiprol war bei erwachsenen Frauen

Zevtera 500 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Tabelle 5 Mittelwerte (Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter von Ceftobiprol bei Kindern und Jugendlichen basierend auf Populations-PK-Modellen

Altersgruppe	Dosierungsschema	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (h.µg/ml)
Geburt bis < 3 Monate	15 mg/kg alle 12 h ^a	31,1 (7,05)	298 (66,4)
3 Monate bis < 2 Jahre	15 mg/kg alle 8 h	30,3 (5,32)	278 (69,9)
2 bis < 6 Jahre	15 mg/kg alle 8 h	30,8 (4,98)	266 (55,3)
6 bis < 12 Jahre	15 mg/kg alle 8 h	35,2 (5,94)	312 (68,7)
12 bis < 18 Jahre	10 mg/kg alle 8 h	26,6 (4,92)	245 (56,9)
Erwachsene	500 mg alle 8 h	33,0 (4,83)	306 (35,7)

a – Patienten mit einem Körpergewicht < 4 kg erhalten 10 mg/kg alle 12 h als 2-stündige Infusion.

höher als bei erwachsenen 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 schwarzer Hautfarbe und afrikanischer Abstammung sowie anderer Gruppen) und eine spezielle pharmakokinetische Studie an gesunden japanischen Erwachsenen 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 überwichtigen Probanden durchgeführt. Eine Anpassung der Dosis an das Körpergewicht ist bei Erwachsenen nicht erforderlich, bei Kindern mit Körpergewicht unter 50 kg sollte die Dosis jedoch dem Körpergewicht angepasst werden.

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 Wurfröße 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, Cisatraceriumbesilat, Diazepam, Diltiazemhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Dobutaminhydrochlorid, Dopaminhydrochlorid, Esomeprazol-Natrium, Famotidin, Filgrastim, Gentamicinsulfat,

Haloperidollaktat, Hydromorphonehydrochlorid, Hydroxyzinhydrochlorid, normale Human-Insuline, Insulin lispro, Labetalohydrochlorid, Levofloxacin, Lidocainhydrochlorid, Magnesiumsulfat, Meperidinhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Midazolamhydrochlorid, Milrinonlaktat, Morphinsulfat, Moxifloxacinhydrochlorid, Ondansetronhydrochlorid, Pantoprazol-Natrium, Kaliumphosphat, Promethazinhydrochlorid, Remifentanilhydrochlorid, Natriumphosphat, Tobramycinsulfat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche mit Pulver
4 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 der Rekonstitution und Infusion von Ceftobiprol-Verdünnungslösungen von 2 mg/ml oder 4 mg/ml und sind in den folgenden Tabellen 6 und 7 auf Seite 7 beschrieben.

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.

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.

Tabelle 6 Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren (2 mg/ml Ceftobiprol): Maximale Zeitspanne, innerhalb der die Rekonstitution und Infusion (einschließlich der Infusionsdauer, siehe Abschnitt 4.2) abgeschlossen sein muss

Verdünnungslösung zum Auflösen (Rekonstitution)	Als Verdünnungsmittel verwendete Infusionslösung	Infusionslösung, gelagert bei 25°C		Infusionslösung, gelagert bei 2°C–8°C
		Vor Licht geschützt	NICHT vor Licht geschützt	
Dextrose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Wasser für Injektionszwecke	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.

Tabelle 7 Anwendung bei Kindern, Kleinkindern, und Neugeborenen (< 12 Jahre) (4 mg/ml Ceftobiprol): Maximale Zeitspanne, innerhalb der die Rekonstitution und Infusion (einschließlich der Infusionsdauer, siehe Abschnitt 4.2) abgeschlossen sein muss.

Verdünnungslösung zum Auflösen (Rekonstitution)	Als Verdünnungsmittel verwendete Infusionslösung	Infusionslösung, gelagert bei 25°C NICHT vor Licht geschützt	Infusionslösung, gelagert bei 2°C–8°C Vor Licht geschützt
Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung	Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung	12 Stunden	24 Stunden
Wasser für Injektionszwecke	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung	8 Stunden	8 Stunden

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 Butyl-Elastomerstopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit blauer Kunststoff-Flip-off-Kappe.

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

Für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre, die eine Infusionslösung mit einer Ceftobiprol-Konzentration von 2 mg/ml benötigen, wird das gefriergetrocknete Pulver in 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Dextrose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung gelöst.

Für pädiatrischen Patienten < 12 Jahren, die eine Infusionslösung mit einer Ceftobiprol-Konzentration von 4 mg/ml benötigen, muss das lyophilisierte Pulver entweder in 10 ml Dextrose 50 mg/ml (5%) Lösung zur Infektion gelöst werden, wenn eine weitere Verdünnung mit derselben Verdünnungslösung (d.h., Dextrose 50 mg/ml (5%) Lösung für Injektionszwecke) verwendet wird; oder das lyophilisierte Pulver wird in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst, wenn eine weitere Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung für Injektionszwecke verwendet wird (siehe Tabellen in Abschnitt 6.3).

Die Durchstechflasche wird kräftig geschüttelt, bis das Pulver komplett gelöst ist, was in einigen Fällen bis zu 10 Minuten dauern kann. Das Volumen des resultierenden Konzentrates beträgt etwa 10,6 ml. Eventuell entstandenen Schaum auflösen lassen; die rekonstituierte Lösung sollte visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel komplett gelöst ist und keine Schwebstoffe vorhanden sind. Das rekonstituierte Konzentrat enthält 50 mg/ml Ceftobiprol (entsprechend 66,7 mg Ceftobiprolmedocaril-Natrium pro ml) und muss vor der Verabreichung weiter verdünnt wer-

den. Es wird empfohlen, die Lösung sofort weiter zu verdünnen. Falls dies nicht möglich ist, kann die Lösung bis zu 1 Stunde bei Raumtemperatur und bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Schritt 2: Verdünnung (Infusionslösung)**Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren**

Herstellung einer 500 mg-Dosis Zevtera Infusionslösung (2 mg/ml Ceftobiprol)
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.

Bei Erwachsenen wird der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert, um eine Dosis von 500 mg zu verabreichen.

Bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahren ist das zu verabreichende Volumen auf Grundlage des Körpergewichtes des Patienten zu berechnen (siehe Abschnitt 4.2) und darf 250 ml (500 mg Dosis) nicht überschreiten.

Herstellung einer 250 mg-Dosis Zevtera Infusionslösung für erwachsene 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.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahren

Herstellung einer Zevtera Infusionslösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml Ceftobiprol

Verabreichung über Infusionsbeutel, Flaschen oder Spritzen:

Die rekonstituierte Lösung, die mit 10 ml Dextrose 50 mg/ml (5%) Lösung zur Infektion zubereitet wurde, muss mit der gleichen Verdünnungslösung (d.h. Dextrose 50 mg/ml (5%) Lösung zur Infektion) verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung, die mit

10 ml Wasser für Injektionszwecke zubereitet wurde, muss mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke verdünnt werden.

Aus einem Infusionsbehältnis (z.B. PVC- oder PE-Infusionsbeutel, Glasflasche), welcher 125 ml der Verdünnungslösung enthält, werden 10 ml entnommen und durch 10 ml der rekonstituierten Lösung aus der Durchstechflasche ersetzt. Die Infusionslösung sollte 5–10 Mal vorsichtig geschwenkt werden, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln ist zu vermeiden, um einer Schaumbildung vorzubeugen. Das zu verabreichende Volumen ist auf Grundlage des Körpergewichtes des Patienten zu berechnen (siehe Abschnitt 4.2) und darf 125 ml (500 mg Dosis) nicht überschreiten.

Wenn die berechnete Dosis 200 mg nicht übersteigt, sollten zur Verabreichung mit einer 50-ml-Spritze 4 ml der rekonstituierten Lösung (entsprechend 200 mg Ceftobiprol), welche mit 50 mg/ml (5%) Dextrose für Injektionszwecke oder Wasser für Injektionszwecke zubereitet wurde, aus der Durchstechflasche entnommen und mit 46 ml der entsprechenden Verdünnungslösung für die Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.3). Die Infusionslösung wird vorsichtig 5–10 Mal geschwenkt, um eine homogene Lösung zu erhalten. Starkes Schütteln ist zu vermeiden, um einer Schaumbildung vorzubeugen. Das zu verabreichende Volumen ist auf Grundlage des Körpergewichtes des Patienten zu berechnen (siehe Abschnitt 4.2) und darf 50 ml (200 mg Dosis) nicht überschreiten.

Aussehen der verdünnten Lösung
Die Infusionslösung sollte klar bis leicht opalescent 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

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irland

Email: medicalinformation@advanzpharma.com

**Zevtera 500 mg Pulver
für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung****8. ZULASSUNGSNUMMER**

88776.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

13. Februar 2014/20. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Vorschreibungspflichtig

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

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.deMainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

020344-67085-100