****

 12. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zevtera, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28521

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Zevtera

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert hætteglas indeholder 500 mg ceftobiprol (som 666,6 mg ceftobiprolmedocaril­natrium). Efter rekonstitution indeholder hver ml af koncentrat 50 mg ceftobiprol (som 66,7 mg ceftobiprolmedocarilnatrium).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder cirka 0,95 mmol (22 mg) natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

 Hvid, gullig til let brunlig klump, eventuelt brækket i stykker eller pulver.

 pH-værdien af den rekonstituerede opløsning er mellem 4,5 og 5,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Zevtera er indiceret til behandling af følgende infektioner hos nyfødte børn født til tiden, spædbørn, børn, unge og voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Hospitalserhvervet pneumoni (HAP) undtagen ventilatorassocieret pneumoni (VAP)
* Samfundserhvervet pneumoni (CAP)

 Den officielle vejledning vedrørende korrekt brug af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Det anbefalede regime for voksne og pædiatriske patienter med normal nyrefunktion fremgår af tabel 1.

**Tabel 1 Dosering hos voksne og pædiatriske patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance [CLCR] ≥ 50 ml/min)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Legemsvægt (kg)** | **Ceftobiprol-dosis** | **Koncentration af infusionsopløsninga** | **Infusionstid / hyppighed** |
| Voksne | - | 500 mg | 2 mg/ml | 2 h infusion / hver 8. time |
| Ungei alderen 12 til < 18 år | ≥ 50 kg | 500 mg |
| < 50 kg | 10 mg/kg |
| Spædbørn i alderen ≥ 3 måneder og børn < 12 år | ≥ 33 kg | 500 mg | 4 mg/ml | 2 h infusion / hver 8. time |
| < 33 kg | 15 mg/kg |
| Nyfødte børn født til tiden og spædbørn < 3 måneder | ≥ 4 kg | 15 mg/kg | 2 h infusion / hver 12. time |
| < 4 kg | 10 mg/kg |

a Se pkt. 6.6.

Det kan i tilfælde af CAP overvejes at skifte til et passende oralt antibiotikum efter gennemførelse af mindst 3 dages behandling med intravenøs ceftobiprol afhængigt af patientens kliniske respons.

 *Pædiatrisk population*

 Der foreligger ingen data vedrørende brug af ceftobiprol til for tidligt fødte børn.

**Særlige populationer**

*Ældre patienter*

 Justering af dosen er ikke nødvendig hos ældre patienter med undtagelse af patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se nedenfor og pkt. 5.2).

 *Nedsat nyrefunktion*

 Det er ikke nødvendigt at justere dosen hos voksne og pædiatriske patienter med let nedsat nyrefunktion (dvs. CLCR 50 til 80 ml/min).

Hos voksne og pædiatriske patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLCR 30 til < 50 ml/min), voksne og pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLCR 10 ml/min til < 30 ml/min) og voksne patienter med dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet (ESRD) skal doseringen af ceftobiprol justeres som vist i tabel 2. Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at anbefale dosisjusteringer hos børn med ESRD.

**Tabel 2 Dosering hos voksne og pædiatriske patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLCR 30 til < 50 ml/min), svært nedsat nyrefunktion (CLCR < 30 ml/min) eller patienter med dialysekrævende ESRD**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Kreatinin-clearance, CLCR (ml/min)a** | **Ceftobiprol-dosis** | **Koncentration af infusions-opløsningd** | **Infusionstid (timer) / hyppighed** |
| Voksne | 30 til < 50 | 500 mg | 2 mg/ml | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 250 mg |
| ESRD, med hæmodialyseb | 250 mg | 2 h infusion / hver 24. time |
| Ungei alderen 12 til < 18 år | 30 til < 50 | 7,5 mg/kg | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 7,5 mg/kgc |
| Børn i alderen 6 til < 12 år | 30 til < 50 | 7,5 mg/kg | 4 mg/ml | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 7,5 mg/kgc | 2 h infusion / hver 24. time |
| Spædbørn i alderen ≥ 3 måneder og børn < 6 år | 30 til < 50 | 10 mg/kg | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 10 mg/kg | 2 h infusion / hver 24. time |
| Nyfødte børn født til tiden og spædbørn < 3 måneder, legemsvægt ≥ 4 kg | 30 til < 50 | 15 mg/kg | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 15 mg/kg | 2 h infusion / hver 24. time |
| Nyfødte børn født til tiden og spædbørn < 3 måneder, legemsvægt < 4 kg | 30 til < 50 | 10 mg/kg | 2 h infusion / hver 12. time |
| 10 til < 30 | 10 mg/kg | 2 h infusion / hver 24. time |

Bemærk: Alle regimer administreret som en 2 h infusion med en maksimalt tilladelig dosis på 500 mg uanset patientens vægt, medmindre andet er angivet.

a Beregnet i ml/min/1,73 m2 ved hjælp af Schwartz’ formel for pædiatriske patienter. CLCR skal overvåges nøje og dosis justeres i henhold til ændringerne af nyrefunktionen.

b Ceftobiprolmedocarilnatrium kan hæmodialyseres; derfor skal ceftobiprol administreres efter hæmodialyse på dage med hæmodialyse.

c Op til en maksimal dosis på 250 mg.

d Se pkt. 6.6.

Dosisanbefalinger for pædiatriske patienter er baseret på farmakokinetisk modellering.

Da der er begrænsede kliniske data og en forventet øget eksponering for ceftobiprol og dets metabolit, skal der udvises forsigtighed ved anvendelse af ceftobiprol til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

 *Patienter med kreatininclearance > 150 ml/min*

 Ved start af behandling skal den ordinerende læge vurdere patientens nyrefunktion baseret på kreatininclearance udtrykt i ml/minut.

 Hos patienter med en supranormal kreatininclearance (> 150 ml/min) anbefales en forlængelse af infusionsvarigheden til 4 timer, på baggrund af farmakokinetiske/farmako­dynamiske overvejelser (se pkt. 5.2).

 *Nedsat leverfunktion*

 Der er begrænset erfaring med patienter med nedsat leverfunktion. Da ceftobiprol omsættes minimalt af leveren og hovedsageligt elimineres af nyrerne, betragtes det ikke som nødvendigt at justere dosen hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Zevtera skal rekonstitueres og derefter fortyndes yderligere (se pkt. 6.6) inden indgivelse via intravenøs infusion over en periode på 2 timer. For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Til voksne og pædiatriske patienter i alderen ≥ 12 år er ceftobiprolkoncentrationen i infusionsopløsningen 2 mg/ml. For at begrænse infusionsvolumen til pædiatriske patienter < 12 år er ceftobiprolkoncentrationen i infusionsopløsningen til disse patienter 4 mg/ml.

Der kan forekomme bundfældning, når Zevtera blandes med opløsninger indeholdende calcium i samme intravenøse dropslange. Zevtera og opløsninger indeholdende calcium, med undtagelse af Ringers laktat-injektionsvæske, må ikke blandes eller indgives samtidigt i samme intravenøse dropslange (se pkt. 4.4, 6.2).

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Overfølsomhed over for klassen af cefalosporin antibakterielle midler.

 Øjeblikkelig og alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksisk reaktion) over for nogen anden type betalaktam antibakterielt middel (f.eks. penicillin eller carbapenemer).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Overfølsomhedsreaktioner

 Der er blevet rapporteret alvorlige og lejlighedsvise overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske reaktioner) med alle betalaktam antibakterielle midler. I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med ceftobiprol straks seponeres, og passende nødhjælpsforanstaltninger indledes.

 Før behandling påbegyndes, skal det fastslås, om patienten har en anamnese med alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for ceftobiprol, andre cefalosporin midler eller nogen anden type betalaktam middel. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftobiprol gives til patienter med en anamnese med ikke-alvorlig overfølsomhed over for andre betalaktam-midler.

Dosering over den anbefalede dosis

Der er ingen klinisk erfaring med ceftobiprol doser over den anbefalede dosis på 500 mg indgivet hver 8. time

Patienter med præeksisterende krampelidelser

Krampeanfald er blevet forbundet med brugen af ceftobiprol. Krampeanfald forekom hyppigst hos patienter med præeksisterende CNS-/krampelidelser under behandling med ceftobiprol. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed ved behandling af sådanne patienter.

*Clostridioides difficile-*associeret diarré

Kolit forbundet med antibakterielle midler og pseudomembranøs kolit er blevet rapporteret med brugen af ceftobiprol og kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Denne diagnose skal overvejes hos patienter med diarré under eller efter indgivelsen af ceftobiprol (se pkt. 4.8). Seponering af behandling med ceftobiprol samt administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* bør overvejes. Der må ikke indgives lægemidler, som hæmmer tarmbevægelse.

Superinfektion med ikke-påvirkelige organismer

Brugen af ceftobiprol kan resultere i en overvækst af ikke-påvirkelige organismer, herunder svamp. Der skal tages passende foranstaltninger, hvis der ses tegn på superinfektion under behandling.

Nyretoksicitet

Der blev hos dyr set reversibel nyretoksicitet ved høje doser af ceftobiprol, som var forbundet med bundfældning af lægemiddellignende materiale i de distale tubuli (se pkt. 5.3). Selvom den kliniske signifikans af denne observation ikke kendes, tilrådes det at korrigere hypovolæmi for at opretholde normal urinproduktion hos patienter, der behandles med ceftobiprol.

Bundfældning med opløsninger indeholdende calcium

Der kan forekomme bundfældning, når Zevtera blandes med opløsninger indeholdende calcium i samme intravenøse dropslange. Zevtera og opløsninger indeholdende calcium, med undtagelse af Ringers laktat-injektionsvæske, må derfor ikke blandes eller indgives samtidigt i samme intravenøse dropslange (se pkt. 6.2).

Begrænsning af kliniske data

*Standardindikationer*

Der er begrænset erfaring med ceftobiprol til behandling af HAP (med undtagelse af VAP) og CAP hos HIV-positive patienter, patienter med neutropeni, immunokompromitterede patienter, og patienter med myelosuppression. Forsigtighed anbefales ved behandling af sådanne patienter.

*Patienter med ventilatorassocieret pneumoni (VAP)*

Ceftobiprol er ikke blevet påvist at være virkningsfuldt til behandling af patienter med VAP. Ceftobiprol bør ikke startes hos patienter med VAP (se pkt. 5.1). Baseret på en ad-hoc analyse, som viser en tendens til ceftobiprols fordel, anbefales det desuden, at ceftobiprol anvendes med forsigtighed til patienter med hospitalserhvervet pneumoni (HAP), som efterfølgende kræver ventilation.

Påvirkning af serologiske test

*Direkte antiglobulintest (Coombs test) serokonversion og potentiel risiko for hæmolytisk anæmi*

Der kan udvikles en positiv direkte antiglobulintest under behandling med en cefalosporin. Der var ingen tegn på hæmolytisk anæmi i kliniske forsøg. Det kan dog ikke udelukkes, at hæmolytisk anæmi kan forekomme i forbindelse med behandling med ceftobiprol. Patienter, der oplever anæmi under eller efter behandling med ceftobiprol, skal undersøges derfor.

Potentiel påvirkning af serumkreatinin test

Det vides ikke, hvorvidt ceftobiprol, ligesom andre cefalosporiner, påvirker den alkaliske pikrat analyse til måling af serumkreatinin (Jaffé-reaktion), hvilket kan føre til fejlagtigt høje kreatinin-målinger. Det anbefales at anvende en enzymatisk metode til måling af serumkreatinin under behandling med ceftobiprol.

Potentiel påvirkning af test af glucose i urinen

Det anbefales at anvende en enzymatisk metode til at detektere glukosuri under behandling med ceftobiprol pga. den mulige påvirkning af test, som anvender kobberreduktionsmetoden.

Indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder cirka 0,95 mmol (22 mg) natrium per hætteglas, svarende til 1,1 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 *In vitro* undersøgelser er blevet udført for at undersøge mulige interaktioner på niveauet af CYP-enzymer og transportører. Da koncentrationen af ceftobiprol anvendt i disse undersøgelser var begrænset af opløselighed, kan muligheden for lægemiddelinteraktioner med CYP ikke udelukkes.

 *In vitro* undersøgelser viste, at ceftobiprol hæmmer OATP1B1 og OATP1B3 med IC50’er på hhv. 67,6 µM og 44,1 µM. Ceftobiprol øger muligvis koncentrationerne af lægemidler elimineret af OATP1B1 og OATP1B3, såsom statiner (pitavastin, pravastatin, rosuvastatin), glyburid og bosentan.

 Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier. Det anbefales at udvise forsigtighed, når ceftobiprol indgives sammen med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Virkningen af ceftobiprol medocaril på fertilitet hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyreforsøg med ceftobiprol medocaril antyder ikke nogen skadelige virkninger med hensyn til fertilitet.

 Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med ceftobiprol hos gravide kvinder. Dyreforsøg angiver hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger angående graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

 Da ingen data er tilgængelige fra human eksponering under graviditet, bør ceftobiprol ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Dyreforsøg har påvist udskillelsen af ceftobiprol/metabolitter i mælk i lave koncentrationer. Det vides ikke, hvorvidt ceftobiprol udskilles i human mælk, og risikoen for diarré og svampeinfektion i slimhinderne hos det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Muligheden for sensibilisering bør overvejes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ceftobiprol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ceftobiprol kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, idet svimmelhed er en almindelig bivirkning.

**4.8 Bivirkninger**

 Resumé af sikkerhedsprofilen

1.668 forsøgspersoner blev behandlet med ceftobiprol i terapeutiske kliniske forsøg hos voksne. I disse forsøg var der i alt 1.239 forsøgspersoner (696 forsøgspersoner med samfundserhvervet pneumoni og nosokomiel pneumoni, og 543 forsøgspersoner med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, cSSTI’er), som fik 500 mg tre gange dagligt, 389 forsøgspersoner (cSSTI’er), som fik 500 mg to gange dagligt, og 40 forsøgspersoner (cSSTI’er), som fik 1 g to gange dagligt.

De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos ≥ 3 % af patienter behandlet med ceftobiprol, var kvalme, opkastning, diarré, reaktioner på infusionsstedet, overfølsomhed (herunder nældefeber, kløende udslæt og medicinoverfølsomhed) og dysgeusi.

Mindre hyppigt rapporteret, men mere alvorlige bivirkninger inkluderer trombocytopeni, agranulocytose, anafylaksi, *Clostridioides difficile*, kolit, muskelsammentrækninger, agitation (herunder angst, panikanfald og mareridt) samt nyresvigt.

Tabelfortegnelse over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret under behandling og under opfølgning med hyppigheder svarende til meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3 Bivirkninger fra kliniske forsøg og rapporter efter markedsføring**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed: bivirkninger** |
| --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme*  | Almindelig: Svampeinfektion (herunder vulvovaginale, orale og kutane svampeinfektioner)Ikke almindelig: *Clostridioides difficile* kolit (inklusive pseudomembranøs kolit) |
| *Blod og lymfesystem* | Ikke almindelig: Eosinofili, leukopeni, anæmi, trombocytose, trombocytopeniIkke kendt: Agranulocytose |
| *Immunsystemet* | Almindelig: Overfølsomhedsreaktioner (herunder nældefeber, kløende udslæt og medicinoverfølsomhed)Ikke almindelig: Anafylaktiskereaktioner |
| *Metabolisme og ernæring*  | Almindelig: HyponatriæmiIkke almindelig: Hypokaliæmi |
| *Psykiske forstyrrelser*  | Ikke almindelig: Søvnløshed, agitation (herunder angst, panikanfald og mareridt) |
| *Nervesystemet* | Almindelig: Dysgeusi, hovedpine, svimmelhed, somnolensIkke almindelig: Muskelsammentrækninger (inklusive krampeanfald, epilepsi, generaliseret tonisk-klonisk anfald, myoklon epilepsi, myoklonus, anfaldslignende fænomener og status epilepticus) |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Ikke almindelig: Dyspnø, faryngolaryngeale smerter, astma |
| *Mave-tarm-kanalen* | Almindelig: Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, dyspepsi |
| *Lever og galdeveje*  | Almindelig: Forhøjede leverenzymer (herunder ASAT, ALAT, LDH og alkalisk fosfatase) |
| *Hud og subkutane væv*  | Almindelig: Udslæt (herunder makulært, papuløst, makulopapuløst og generaliseret udslæt), kløe |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv*  | Ikke almindelig: Muskelspasmer |
| *Nyrer og urinveje* | Ikke almindelig: Nyresvigt (inklusive potentielle interaktioner med nefrotoksiske lægemidler) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Almindelig: Reaktioner på infusionsstedetIkke almindelig: Perifert ødem |
| *Undersøgelser*  | Ikke almindelig: Forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet blodsukkerIkke kendt: Coombs direkte test positiv |

Pædiatrisk population

I ét terapeutisk klinisk forsøg hos pædiatriske patienter med samfundserhvervet eller nosokomiel pneumoni fik 94 forsøgspersoner i alderen 3 måneder til 17 år ceftobiprol. I to andre kliniske forsøg fik 64 forsøgspersoner i alderen 3 måneder til 17 år og 15 forsøgspersoner i alderen 0 (nyfødte) til < 3 måneder en enkelt dosis ceftobiprol. Generelt svarede sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter til den, der sås hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

**4.9 Overdosering**

 Information om overdosering med ceftobiprol hos mennesker er ikke tilgængelig. Den højeste daglige dosis indgivet i fase 1 forsøg var 3 g (1 g hver 8 time). Hvis overdosering forekommer, skal patienten behandles symptomatisk. Koncentrationer af ceftobiprol i plasma kan reduceres ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre cefalosporiner. ATC-kode: J01DI01

Virkningsmekanisme

Ceftobiprol udøver sin bakteriedræbende aktivitet gennem binding til vigtige penicillin-bindende proteiner (PBP’er) hos følsomme arter. Hos Gram-positive bakterier, herunder meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) binder Ceftobiprol til PBP2a. Ceftobiprol har udvist *in vitro* aktivitet mod stammer med divergerende *mecA* homolog (*mecC* eller *mecA*LGA251). Ceftobiprol binder desuden til PBP2b i *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-intermediær), PBP2x i *S. pneumoniae* (penicillin-resistent), og PBP5 i *Enterococcus faecalis*,

Resistens

Ceftobiprol er inaktivt over for stammer af Enterobacteriaceae, som udtrykker Ambler klasse A betalaktamser, især TEM, SHV og CTX-M type udvidet spektrum betalaktamse (ESBL) og KPC-type carbapenemaser, Ambler klasse B betalaktamaser og Ambler klasse D betalaktamaser, især ESBL varianter og carbapenemaser (OXA-48). Ceftobiprol er også inaktivt over for stammer, som har høje ekspressionsniveauer af Ambler klasse C betalaktamaser.

Ceftobiprol er inaktivt over for stammer af *P. aeruginosa*, som udtrykker enzymer tilhørende Ambler klasse A (f.eks. PSE-1), Ambler klasse B (f.eks. IMP-1, VIM-1, VIM-2) og Ambler klasse D (f.eks. OXA-10). Det er også inaktivt over for isolater, som har erhvervet mutationer i regulerende gener, som fører til u-undertrykte ekspressionsniveauer af den kromosomale Ambler klasse C betalaktamase eller overekspression af Mex XY efflukspumpen.

Ceftobiprol er inaktivt over for stammer af *Acinetobacter* spp., som udtrykker enzymer tilhørende Ambler klasse A (f.eks. VEB-1), Ambler klasse B (f.eks. IMP-1, IMP-4) Ambler klasse D (f.eks. OXA-25, OXA-26) eller som har u-undertrykte ekspressionsniveauer af den kromosomale Ambler klasse C betalaktamase.

Brudpunkter for følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for ceftobiprol og er anført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\_en.xlsx.

PK/PD forhold

Som med andre betalaktam antibakterielle midler er procenttiden over minimal hæmmende koncentration (MIC) for den inficerende organisme over dosisinterval (%T > MIC) påvist at være det parameter, som bedst korrelerer med effekten af ceftobiprol.

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Effekt er blevet påvist i kliniske forsøg mod følgende patogener hos patienter med HAP (eksklusive VAP) og CAP, der var følsomme over for ceftobiprol *in vitro:*

*Staphylococcus aureus (*herunder MSSA)

*Streptococcus pneumoniae* (herunder MDRSP)

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke blevet etableret mod følgende patogener, omend *in vitro* undersøgelser angiver, at de ofte ville være følsomme over for ceftobiprol ved fravær af en erhvervet modstandsmekanisme:

*Acinetobacter* spp.

*Citrobacter* spp.

*Enterobacter* spp.

*Hæmophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* spp.

*Serratia* spp*.*

*In vitro* data angiver, at følgende arter ikke er følsomme over for ceftobiprol:

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*

*Burkholderia cepacia complex*

*Mycoplasma pneumoniae*

Mykobakterier

*Nocardia* spp*.*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Data fra kliniske forsøg

*Nosokomiel pneumoni*

Ceftobiprols effekt blev påvist i et velkontrolleret, randomiseret fase 3 forsøg hos patienter med HAP. Non-inferioritet mellem ceftobiprol- og komparatorgruppen kunne ikke påvises hos patienter med VAP (dvs. patienter som udviklede pneumoni > 48 timer efter start af ventilation). For VAP var kliniske helbredelsesfrekvenser for patienter behandlet med ceftobiprol 37,7 % hos ceftobiprol-gruppen (20 ud af 53 patienter) sammenlignet med 55,9 % hos ceftazidim plus linezolid-gruppen (33 ud af 59 patienter). Se også pkt. 4.1 og 4.4.

Pædiatrisk population

Ceftobiprols sikkerhed og virkning ved behandling af CAP er blevet fastlagt hos pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder til under 18 år. Brugen af ceftobiprol i disse aldersgrupper understøttes af evidens fra egnede og velkontrollerede forsøg med ceftobiprol hos voksne med yderligere farmakokinetiske, sikkerheds- og virkningsdata fra pædiatriske forsøg.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Plasmakoncentrationer

 De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for ceftobiprol hos raske voksne for en enkelt dosis af ceftobiprolmedocarilnatrium på 500 mg indgivet som en infusion over 2 timer og flere doser på 500 mg indgivet hver 8. time som infusioner over 2 timer (se pkt. 4.2) sammenfattes i tabel 4. Farmakokinetiske egenskaber var tilsvarende ved indgivelse af enkelte og flere doser.

**Tabel 4 Gennemsnitlige (standard afvigelse) farmakokinetiske parametre for**  **ceftobiprol hos raske voksne**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Enkelt dosis på 500 mg indgivet som en 120-minutters infusion** | **Flere doser på 500 mg indgivet hver 8. time som 120-minutters infusioner** |
| Cmax (μg/mL) | 29,2 (5,52) | 33,0 (4,83) |
| AUCa (μg• h/mL)  | 90,0 (12,4) | 102 (11,9) |
| t 1/2 (timer) |  3,1 (0,3) | 3,3 (0,3) |
| CL (L/h) |  4,89 (0,69) | 4,98 (0,58) |

a AUC er angivet som AUClast og AUC0-8h for henholdsvis enkeltdosis og flere doser.

Der blev indsamlet plasmaprøver med højt og/eller lavt indhold i alle fase 3-forsøg. Baseret på koncentrations-tidsprofilerne for plasma med højt indhold hos patienter med HAP og CAP svarede ceftobiprols farmakokinetiske egenskaber i disse populationer til dem, der ses hos raske forsøgspersoner.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forsøg i infektionsmodellen med lårene på neutropene mus indikerede, at ubundet var %fT>MIC det farmakokinetiske/farmakodynamiske indeks, og et mål på cirka 30 % og 60 % ville tilvejebringe effektiv dosering af ceftobiprol til behandling af infektioner forårsaget af henholdsvis Gram-positive og Gram-negative patogener. Farmakokinetisk populationsanalyse og farmakokinetisk/farmakodynamisk målopnåelsesanalyse blev anvendt til at understøtte doseringsregimet for ceftobiprol hos voksne og pædiatriske forsøgspersoner.

Fordeling

Ceftobiprol binder minimalt (16 %) til plasmaproteiner, og binding er uafhængig af koncentration. Ceftobiprol fordelingsvolumen i steady-state (18 liter) nærmer sig volumen af ekstracellulærvæske hos raske voksne.

Biofordeling

Zevteras aktive substans er ceftobiprolmedocarilnatrium, som er prodrug af den aktive del ceftobiprol. Konvertering fra prodruget ceftobiprolmedocarilnatrium, til den aktive del ceftobiprol, sker hurtigt og medieres af ikke-specifikke plasmaesteraser. Koncentrationer af prolægemidlet er ubetydelige og kan kun måles i plasma og urin under infusion. Den metabolit, som opstår ved deling af prodruget er diacetyl, som er en endogen human sammensætning.

Ceftobiprol gennemgår minimal metabolisme til ”åben-ring” metabolitten, som er mikrobiologisk inaktiv. Systemisk eksponering over for ”åben-ring” metabolitten var betydeligt lavere end for ceftobiprol, og udgjorde cirka 4 % af eksponering for moderstammen hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

*In vitro* undersøgelser har påvist, at ceftobiprol er en hæmmer af hepatocyt-uptake transporterne OATP1B1 og OATP1B3, men ikke en hæmmer af PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2. Ceftobiprol er muligvis et svagt substrat af uptake-transporterne OAT1 og OCT2 af nyrernes tubulære celler.

Ceftobiprols proteinbinding er lav (16 %) og er ikke en PgP-hæmmer eller et PgP-substrat. Ceftobiprols potentiale for interaktion med andre lægemidler er minimal, da kun en lille fraktion af ceftobiprol metaboliseres. Der forventes derfor ingen relevante lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5).

Da ceftobiprol ikke gennemgår tubulær sekretion, og da kun en fraktion genabsorberes, forventes lægemiddelinteraktioner i nyrerne ikke.

Elimination

Ceftobiprol elimineres primært uændret gennem renal udskillelse med en halveringstid på cirka 3 timer. Den fremherskende mekanisme ansvarlig for eliminering er glumerulær filtration med nogen aktiv reabsorption. Efter indgivelse af en enkelt dosis hos raske voksne genvindes cirka 89 % af den indgivne dosis i urinen som aktiv ceftobiprol (83 %), ”åben-ring” metabolit (5 %) og ceftobiprol medocaril (< 1 %).

Linearitet/non-linearitet

Ceftobiprols farmakokinetik er lineær og tidsafhængig. Cmax og AUC af ceftobiprol stiger proportionalt med dosen i værdiområdet 125 mg til 1 g. Koncentrationer af det aktive stof i steady-state opnås på den første doseringsdag; ingen mærkbar akkumulation forekommer med hver 8-timers dosering hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Bedømmelsen af kreatininclearance skal være baseret på Cockcroft-Gault formlen ved brug af reel legemsvægt hos voksne patienter og Schwartz’ formel hos pædiatriske patienter. Det anbefales under behandling med ceftobiprol, at der anvendes en enzymatisk metode til måling af serumkreatinin (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken for ceftobiprol er tilsvarende hos raske voksne og forsøgspersoner med mildt nedsat nyrefunktion (CLCR 50 til 80 ml/min). Ceftobiprol AUC var 2,5- og 3,3-gange højere hos forsøgspersoner med hhv. moderat (CLCR 30 til < 50 ml/min) og svært (CLCR < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion end hos raske voksne med normal nyrefunktion.

Justering af dosis anbefales hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Dosisanbefalinger for pædiatriske patienter er baseret på farmakokinetisk modellering.

AUC’erne for ceftobiprol og den mikrobiologisk inaktive metabolit med åben ring er forhøjet betydeligt hos voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet, som kræver dialyse, sammenlignet med raske voksne. I et forsøg, hvor seks voksne forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet fik en enkelt dosis af ceftobiprol på 250 mg via intravenøs infusion, blev det påvist at ceftobiprol kunne hæmodialyseres med en ekstraktionsgrad på 0,7 (se pkt. 4.2).

Der er ikke tilstrækkelige oplysninger til at anbefale dosisjusteringer hos pædiatriske patienter med CLCR < 10 ml/min/1,73 m2 eller dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet.

*Patienter med kreatininclearance > 150 ml/min*

Ceftobiprols systemiske clearance (CLSS) var 40 % større hos voksne forsøgspersoner med en CLCR > 150 ml/min sammenlignet med forsøgspersoner med en normal nyrefunktion (CLCR = 80-150 ml/min). Fordelingsvolumen var 30 % højere. Forlængelse af infusionsvarigheden anbefales for denne population baseret på farmakokinetiske/farmako­dynamiske overvejelser (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken af ceftobiprol hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke blevet klarlagt. Da ceftobiprol omsættes minimalt af leveren og stort set udskilles uændret i urinen, forventes clearingen af ceftobiprol ikke at være påvirket af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Ældre patienter*

Farmakokinetiske populationsdata viste, at alder som et uafhængigt parameter ikke har nogen indvirkning på ceftobiprols farmakokinetik. Det anses ikke for nødvendigt at justere dosen for ældre patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske populationsdata viste, at modningen af den glomerulære filtrationshastighed har en indvirkning på ceftobiprols farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 1 år og yngre. Vægtbaseret dosisjustering er påkrævet hos pædiatriske patienter, der vejer mindre end 50 kg (se pkt. 4.2).

Middeleksponeringen for ceftobiprol hos pædiatriske forsøgspersoner med normal nyrefunktion baseret på farmakokinetisk populationsmodellering er sammenfattet i tabel 5 for de foreslåede pædiatriske doser (se pkt. 4.2) og svarer til de middeleksponeringer, der ses hos voksne.

**Tabel 5 Middel (standardafvigelse) farmakokinetiske parametre for ceftobiprol hos pædiatriske forsøgspersoner udledt fra farmakokinetisk populationsmodellering**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Doseringsregime** | **Cmax (µg/ml)** | **AUC0-24h (h.µg/ml)** |
| Fødsel til < 3 måneder | 15 mg/kg hver 12 ha | 31,1 (7,05) | 298 (66,4) |
| 3 måneder til < 2 år | 15 mg/kg hver8 h | 30,3 (5,32) | 278 (69,9) |
| 2 til < 6 år | 15 mg/kg hver 8 h | 30,8 (4,98) | 266 (55,3) |
| 6 til < 12 år | 15 mg/kg hver 8 h | 35,2 (5,94) | 312 (68,7) |
| 12 til < 18 år | 10 mg/kg hver 8 h | 26,6 (4,92) | 245 (56,9) |
| Voksne | 500 mg hver 8 h | 33,0 (4,83) | 306 (35,7) |

a - Patienter med en legemsvægt < 4 kg, der får 10 mg/kg hver 12 h som en infusion over 2 timer.

*Køn*

Systemisk eksponering for ceftobiprol var højere hos voksne kvinder end hos voksne mænd (21 % for Cmax og 15 % for AUC), men % T>MIC var tilsvarende hos både mænd og kvinder. Justeringer af dosis baseret på køn betragtes derfor ikke som nødvendigt.

*Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser (herunder Hvide, Sorte og Andre grupper) og en dedikeret farmakokinetisk undersøgelse med raske japanske voksne viste ingen effekt af race på ceftobiprols farmakokinetik. Justeringer af dosis baseret på race betragtes derfor ikke som nødvendige.

*Legemsvægt*

Et forsøg blev udført med morbidt overvægtige forsøgspersoner. Ingen justeringer af dosis baseret på legemsvægt er nødvendige hos voksne populationer, men dosis skal justeres efter legemsvægten hos pædiatriske forsøgspersoner, der vejer mindre end 50 kg.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Reversibel nyretoksicitet i de distale tubuli pga. bundfældning af lægemiddellignende materiale blev kun set ved høje doser hos små dyr, såsom rotter og egernaber og efter indgivelse af bolus. Fravær af nyretoksicitet blev set hos dyr ved urinkoncentrationer på op til 12 gange højere end dem, som blev set hos mennesker ved den terapeutiske dosis. Der blev set muskelsammentrækninger efter både enkelte og flere doser ved eksponeringer på seks gange den humane eksponering og derover, baseret på Cmax.

 Irritation på infusionsstedet, der resulterer i trombedannelse, blev set hos små dyr (rotter og egernaber), men ikke hos hunde. I et præ- og postnatalt udviklingsforsøg med rotter, var kuldstørrelsen og overlevelsen op til 4 dage efter fødslen reduceret ved doser, som var toksiske for moderen. Relevansen af alle disse fund for mennesker kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Citronsyremonohydrat

 Natriumhydroxid

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre medicinske produkter end dem, der er anført under pkt. 6.6.

 Lægemidlet må ikke blandes eller indgives samtidig med opløsninger indeholdende calcium (med undtagelse af Ringers laktat-injektionsvæske). Se pkt. 4.2, 4.4, 6.6.

 Lægemidlet må ikke indgives samtidig via et sidedrop med trevejshane med:

 acyclovirnatrium, amikacinsulfat, amiodaronhydrochlorid, amphotericin B (kolloid),

calciumgluconat, caspofunginacetat, ciprofloxacin, cisatracuriumbesylat,

diazepam, diltiazemhydrochlorid, diphenhydraminhydrochlorid, dobutaminhydrochlorid, dopaminhydrochlorid,

esomeprazolnatrium,

famotidin, filgrastim,

gentamicinsulfat,

haloperidollaktat, hydromorfonhydrochlorid, hydroxyzinhydrochlorid,

almindelig human insulin, lispro insulin,

labetalolhydrochlorid, levofloxacin, lidocainhydrochlorid,

magnesiumsulfat, meperidinhydrochlorid, metoklopramidhydrochlorid, midazolamhydrochlorid, milrinonlaktat, morfinsulfat, moxifloxacinhydrochlorid,

ondansetronhydrochlorid,

pantoprazolnatrium, kaliumfosfater, promethazinhydrochlorid,

remifentanilhydrochlorid,

natriumfosfater,

tobramycinsulfat.

**6.3 Opbevaringstid**

 Hætteglas med pulver

 4 år

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af den **rekonstituerede opløsning** (50 mg/ml) er blevet påvist i 1 time ved 25 °C og i op til 24 timer ved 2 °C–8 °C.

Efter fortynding

Kemiske og fysiske stabilitetsdata under brug understøtter den totale tid til rekonstitution og infusionaf 2 mg/ml eller 4 mg/ml fortyndet ceftobiprolopløsning og er beskrevet i nedenstående tabeller:

**Brug hos voksne og unge ≥ 12 år (2 mg/ml ceftobiprol): Samlet tid, inden for hvilken rekonstitution og infusion (inklusive infusionsperioden, se pkt. 4.2) skal fuldføres**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fortyndingsmiddel til rekonstitutionsvæske, opløsning** | **Fortyndingsmiddel til infusionsvæske, opløsning** | **Infusionsvæske, opløsning opbevaret ved 25 °C**  | **Infusionsvæske, opløsning opbevaret ved 2°C til 8°C** |
|  |  | Beskyttet mod lys | IKKE beskyttet mod lys | Beskyttet mod lys |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning ellerVand til injektionsvæsker | Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning | 24 timer | 8 timer | 96 timer |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning | 12 timer | 8 timer | 96 timer |
| Ringers laktat-injektionsvæske  | 24 timer | 8 timer | Må ikke nedkøles |

**Brug hos børn, spædbørn og nyfødte (< 12 år) (4 mg/ml ceftobiprol): Samlet tid, inden for hvilken rekonstitution og infusion (inklusive infusionsperioden, se pkt. 4.2) skal fuldføres**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fortyndingsmiddel til rekonstitutionsvæske, opløsning** | **Fortyndingsmiddel til infusionsvæske, opløsning** | **Infusionsvæske, opløsning opbevaret ved 25 °C** | **Infusionsvæske, opløsning opbevaret ved 2 °C til 8 °C** |
|  |  | IKKE beskyttet mod lys | Beskyttet mod lys |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning | Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning | 12 timer | 24 timer |
| Vand til injektionsvæsker | Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning | 8 timer | 8 timer |

 Af hensyn til den mikrobiologiske sikkerhed skal produktet anvendes med det samme, medmindre rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og

 -forholdene under brug brugerens ansvar.

 De rekonstituerede opløsninger og infusionsvæsker, opløsninger må ikke nedfryses eller udsættes for direkte sollys.

 Hvis infusionsvæsken, opløsningen opbevares i køleskab, skal den bringes til stuetemperatur inden indgivelse. Det er ikke nødvendigt at beskytte infusionsvæsken, opløsningen mod lys under indgivelse.

 Infusionsvæsken, opløsningen skal klargøres og anvendes som defineret i pkt. 6.6.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

 Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5** **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Gennemsigtige, 20 ml type 1 hætteglas med en grå butylelastomerlukning og et aluminiumssegl med en flip-off hætte af blå plastik.

 Pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

 Zevtera skal rekonstitueres og derefter yderligere fortyndes inden infusion.

 **Trin 1. Rekonstitution**

 Til voksne og pædiatriske patienter ≥ 12 år, som kræver en infusionsopløsning med en ceftobiprolkoncentration på 2 mg/ml, skal det frysetørrede pulver rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Til pædiatriske patienter < 12 år, som kræver en infusionsopløsning med en ceftobiprolkoncentration på 4 mg/ml, skal det frysetørrede pulver rekonstitueres enten med 10 ml glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, hvis yderligere fortynding udføres med det samme fortyndingsmiddel (dvs. glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning) eller med 10 ml vand til injektionsvæsker, hvis yderligere fortynding udføres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (se tabellerne i pkt. 6.3).

Hætteglasset skal rystes kraftigt, indtil pulveret opløses fuldstændigt, hvilket i visse tilfælde kan tage op til 10 minutter. Volumen af det resulterende koncentrat er cirka 10,6 ml. Eventuelt skum skal have lov til at opløses, og den rekonstituerede opløsning skal efterses visuelt for at sikre, at produktet er opløst og uden partikler. Det rekonstituerede koncentrat indeholder 50 mg/ml ceftobiprol (som 66,7 mg/ml ceftobiprolmedocarilnatrium) og skal fortyndes yderligere inden indgivelse. Det anbefales, at den rekonstituerede opløsning straks fortyndes yderligere. Hvis dette ikke er muligt, kan den rekonstituerede opløsning opbevares ved stuetemperatur i op til en time eller i køleskab i op til 24 timer.

 **Trin 2. Fortynding (infusionsopløsning)**

***Brug hos voksne og pædiatriske patienter ≥ 12 år***

Forberedelse af 500 mg dosen af Zevtera infusionsvæske, opløsning (2 mg/ml ceftobiprol)

10 ml af den rekonstituerede opløsning skal trækkes op af hætteglasset og injiceres i en egnet beholder (f.eks. polyvinylchlorid eller polyethylen infusionsposer, glasflasker), der indeholder 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringers laktat-injektionsvæske. Vend forsigtigt infusionsvæsken, opløsningen på hovedet 5-10 gange for at danne en homogen opløsning. Kraftig omrystning skal undgås for at forebygge skumdannelse.

Hos voksne skal hele indholdet af infusionsposen indgives for at indgive en dosis på 500 mg Zevtera.

Hos pædiatriske patienter ≥ 12 år skal den mængde, der skal administreres, beregnes baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 4.2) og må ikke overstige et maksimum på 250 ml (dosis på 500 mg).

Forberedelse af dosen på 250 mg Zevtera infusionsvæske, opløsning til voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion

5 ml af den rekonstituerede opløsning skal trækkes op af hætteglasset og injiceres i en egnet beholder (f.eks. polyvinylchlorid eller polyethylen infusionsposer, glasflasker), der indeholder 125 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, eller Ringers laktat-injektionsvæske. Vend forsigtigt infusionsvæsken, opløsningen på hovedet 5-10 gange for at danne en homogen opløsning. Kraftig omrystning skal undgås for at forebygge skumdannelse. Hele indholdet af infusionsposen skal indgives for at indgive en dosis på 250 mg Zevtera.

***Brug hos pædiatriske patienter < 12 år***

Forberedelse af Zevtera infusionsvæske, opløsning med en koncentration på 4 mg/ml ceftobiprol

*Administration ved hjælp af infusionsposer, flasker eller sprøjter:*

Den rekonstituerede opløsning, der er klargjort med 10 ml glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, skal fortyndes med den samme fortyndingsmiddelopløsning (dvs*.* glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning). Den rekonstituerede opløsning, der er klargjort med 10 ml vand til injektionsvæsker, skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

10 ml skal trækkes op fra en infusionsbeholder (f.eks. PVC- eller PE-infusionsposer, glasflasker), der indeholder 125 ml fortyndingsmiddelopløsning, og erstattes med 10 ml af den rekonstituerede opløsning, trukket op fra hætteglasset. Vend forsigtigt infusionsopløsningen på hovedet 5-10 gange for at danne en homogen opløsning. Kraftig omrystning skal undgås for at forebygge skumdannelse. Den mængde, der skal administreres, skal beregnes baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 4.2) og må ikke overstige et maksimum på 125 ml (dosis på 500 mg).

Ved administration ved hjælp af en 50 ml sprøjte, hvis den beregnede dosis ikke overstiger 200 mg, skal 4 ml af den rekonstituerede opløsning (svarende til 200 mg ceftobiprol), der er klargjort med glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning eller vand til injektionsvæsker, trækkes op fra hætteglasset og fortyndes med 46 ml af det relevante fortyndingsmiddel til infusionsopløsningen (se pkt. 6.3). Vend forsigtigt infusionsopløsningen på hovedet 5-10 gange for at danne en homogen opløsning. Kraftig omrystning skal undgås for at forebygge skumdannelse. Den mængde, der skal administreres, skal beregnes baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 4.2) og må ikke overstige et maksimum på 50 ml (dosis på 200 mg).

Den fortyndede opløsnings udseende

Infusionsvæsken, opløsningen skal være gennemsigtig til let opaliserende og gullig i farven. Infusionsvæsken, opløsningen skal efterses visuelt for partikler inden indgivelse og kasseres, hvis der ses partikler.

Detaljerede oplysninger om tidsrammen for fuldførelse af rekonstitution, fortynding og infusion angives i pkt. 6.3.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

 Marie-Curie-Strasse 8

 79539 Lörrach

 Tyskland

 **Repræsentant**

Unimedic Pharma AB

 Box 6216

 102 34 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 51412

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. november 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. februar 2025