

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zevtera 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg ceftobiprol (tilsvarende 666.6 mg ceftobiprol medocarilnatrium). Etter rekonstituering, inneholder hver ml konsentrat 50 mg ceftobiprol (tilsvarende 66,7 mg ceftobiprol medocarilnatrium).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder ca. 0,95 mmol (22 mg) natrium.

For fullstendig lise over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt, gulaktig til litt brunaktig pulver.

pH for den rekonstituerte løsningen er mellom 4,5 og 5,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zevtera er indisert til behandling av ikke-premature nyfødte, spedbarn, barn, ungdommer og voksne ved følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Sykehuserhvervet pneumoni (HAP) som ikke inkluderer ventilator-assosiert pneumoni (VAP)
- Smittsom pneumoni (CAP)

Hensyn skal tas til offentlig veiledning om riktig bruk av baktericider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det anbefalte regimet for voksne og pediatriske pasienter med normal nyrefunksjon vises i Tabell 1.

Tabell 1 Dosering hos voksne og pediatriske pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (f.eks. kreatininclearance [CL_{CR}] ≥ 50 ml/min)

Aldersgruppe	Kroppsvekt (kg)	Ceftobiprol-dose	Konsentrasjon av infusjonsløsning ^a	Infusjonstid / hyppighet
Voksne	-	500 mg	2 mg/ml	2 t infusjon / hver 8. time
Ungdommer i alderen 12 til < 18 år	≥ 50 kg	500 mg		
	< 50 kg	10 mg/kg		
Spedbarn ≥ 3 måneder og barn < 12 år	≥ 33 kg	500 mg	4 mg/ml	2 t infusjon / hver 8. time
	< 33 kg	15 mg/kg		
Ikke-premature nyfødte og spedbarn < 3 måneder	≥ 4 kg	15 mg/kg		2 t infusjon / hver 12. time
	< 4 kg	10 mg/kg		

^a Se pkt. 6.6.

For CAP kan man vurdere å bytte til et egnet oralt antibiotikum etter fullføring av minst 3 dager intravenøs behandling med ceftobiprol, avhengig av pasientens kliniske respons.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen data tilgjengelig for bruk av ceftobiprol hos premature nyfødte.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen justering av dosen er nødvendig hos eldre pasienter, bortsett fra tilfeller med moderat til sterkt nedsatt nyrefunksjon (se nedenfor og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne og pediatrike pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (dvs. CL_{CR} 50 til 80 ml/min), er det ikke nødvendig å justere dosen.

Hos voksne og pediatrike pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 30 til < 50 ml/min), voksne og pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 10 ml/min til < 30 ml/min) og voksne pasienter med terminal nyresvikt, der dialyse er påkrevd, skal dosen med ceftobiprol justeres som vist i Tabell 2. Det foreligger ikke nok informasjon til å kunne anbefale dosejusteringer hos pediatrike pasienter med ESRD.

Tabell 2 Dosering hos voksne og pediatrike pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 30 til < 50 ml/min), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} < 30 ml/min), eller pasienter med terminal nyresvikt, der dialyse er påkrevd

Aldersgruppe	Kreatinin-clearance, CL_{CR} (ml/min) ^a	Ceftobiprol-dose	Konsentrasjon av infusjons-løsning ^d	Infusjonstid (timer) / hyppighet
Voksne	30 til < 50	500 mg	2 mg/ml	2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	250 mg		
	Terminal nyresvikt, inkludert hemodialyse ^b	250 mg		2-timers infusjon / hver 24. time
Ungdommer i alderen 12 til < 18 år	30 til < 50	7,5 mg/kg		2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	7,5 mg/kg ^c		
Barn 6 til < 12 år	30 til < 50	7,5 mg/kg	4 mg/ml	2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	7,5 mg/kg ^c		2-timers infusjon / hver 24. time
Spedbarn $\geq$ 3 måneder og barn < 6 år	30 til < 50	10 mg/kg		2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	10 mg/kg		2-timers infusjon / hver 24. time
Ikke-premature nyfødte og spedbarn < 3 måneder, kroppsvekt $\geq$ 4 kg	30 til < 50	15 mg/kg		2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	15 mg/kg		2-timers infusjon / hver 24. time
Ikke-premature nyfødte og spedbarn < 3 måneder, kroppsvekt < 4 kg	30 til < 50	10 mg/kg		2-timers infusjon / hver 12. time
	10 til < 30	10 mg/kg		2-timers infusjon / hver 24. time

Merk: Alle regimer administrert som en 2-timers infusjon med en maksimal tillatt dose på 500 mg uansett pasientens kroppsvekt, med mindre noe annet er spesifisert.

^a Beregnet i ml/min/1,73 m² ved bruk av Schwartz-formelen for pediatriske pasienter. CL_{CR} skal overvåkes nøye, og dosen skal justeres i henhold til endrende nyrefunksjon.

^b Ceftobiprol-medocarilnatrium kan hemodialyseres, og følgelig skal ceftobiprol administreres etter hemodialyse på dager der hemodialyse utføres.

^c Opptil en maksimumsdose på 250 mg.

^d Se pkt. 6.6.

Doseanbefalinger for pediatriske pasienter er basert på farmakokinetiske modeller.

På grunn av begrensede kliniske data og forventet økt eksponering av ceftobiprol og dens metabolitt, skal ceftobiprol brukes med forsiktighet hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med kreatininclearance > 150 ml/min

Ved start av behandlingen skal foreskrivende lege vurdere pasientens nyrefunksjon, basert på kreatininclearance uttrykt i ml/minutt.

Hos pasienter med supra-normal kreatininclearance (> 150 ml/min), basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske hensyn, anbefales forlengelse av infusjonens varighet til 4 timer (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da ceftobiprol gjennomgår minimal hepatisk metabolisme og utskilles hovedsakelig via nyrene, anses det ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Zevtera må rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere (se pkt. 6.6) før administrasjon ved intravenøs infusjon over en periode på 2 timer. Se pkt. 6.6 for instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrering.

For voksne og pediatriske pasienter ≥ 12 år er ceftobiprolkonsentrasjonen i infusjonsløsningen 2 mg/ml. For å begrense infusjonsvolumet hos pediatriske pasienter < 12 år er ceftobiprolkonsentrasjonen i infusjonsløsningen for disse pasientene 4 mg/ml.

Bunnfelling kan forekomme når Zevtera blandes med kalsiumholdige løsninger i samme intravenøse administreringsslange. Derfor må ikke Zevtera og kalsiumholdige løsninger, bortsett fra Ringers laktat oppløsning til injeksjon, blandes i eller administreres samtidig i den samme intravenøse slangen (se pkt. 4.4, 6.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor for den antibakterielle gruppen cefalosporiner.

Umiddelbar og alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon) til andre typer betalaktam-antibakterielle midler (f.eks. penicillin eller karbapenem).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Som for alle betalaktam-antibakterielle midler, har alvorlige og av og til dødelige hypersensitivitets (anafylaktiske) reaksjoner forekommet. All behandling med ceftobiprol må opphøre umiddelbart i tilfelle alvorlig overfølsomhetsreaksjoner og hensiktsmessige nødtiltak må igangsettes med en gang.

Det må fastslås hvorvidt pasienten har en historie med alvorlig overfølsomhet overfor ceftobiprol, andre cefalosporiner eller andre typer betalaktam-antibakterielle midler før behandling påbegynnes.

Forsiktighet må utvises dersom ceftobiprol gis til pasienter med en historie med ikke-alvorlig overfølsomhet overfor andre betalaktam-antibakterielle midler.

Dosering over det anbefalte doseområde

Det er ingen klinisk erfaring med større doser av ceftobiprol enn de anbefalte 500 mg administrert hver åttende time.

Pasienter med tidligere eksisterende krampelidelser

Kramper har blitt forbundet med anvendelse av ceftobiprol. Krampeanfallet skjedde oftest hos pasienter med tidligere eksisterende CNS/krampelidelser under behandling med ceftobiprol. Forsiktighet må derfor utvises ved behandling av slike pasienter.

Diaré assosiert med *Clostridioides difficile*

Kolitt assosiert med antibakterielle midler og pseudomembranøs kolitt er rapportert i forbindelse med bruk av ceftobiprol, og kan variere fra mild til livstruende. Diagnosen bør overveies hos pasienter med diaré under eller etter behandling med ceftobiprol (se pkt. 4.8). Seponering av ceftobiprol og administrering av spesifikk behandling av *Clostridioides difficile* bør vurderes. Produkter som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Superinfeksjon med ikke-mottagelige organismer

Bruken av ceftobiprol kan resultere i overvekst av ikke-mottakelige organismer, inkludert sopp. Egnede tiltak skal iverksettes hvis det foreligger tegn til superinfeksjon under behandling.

Nyretoksisitet

Hos dyr ble reversibel nyretoksisitet observert ved høye doser med ceftobiprol, og ble forbundet med bunnfelling av legemiddel-lignende materiale i de distale tubuli (se pkt. 5.3). Selv om den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent, er det tilrådelig å korrigere hypovolemi for å opprettholde normalt urinvolum hos pasienter som bruker ceftobiprol.

Bunnfelling med kalsiumholdige løsninger

Bunnfelling kan forekomme når Zevtera blandes med kalsiumholdige løsninger i samme intravenøse administreringsslange. Derfor må ikke Zevtera og kalsiumholdige løsninger, bortsett fra Ringers laktat oppløsning til injeksjon, blandes i eller administreres samtidig i den samme intravenøse slangen (se pkt. 6.2).

De kliniske datas begrensninger

Standardindikasjoner

Det finnes begrenset erfaring med ceftobiprol for behandling av HAP (unntatt VAP) og CAP hos HIV-positive pasienter, pasienter med neutropeni, pasienter med nedsatt immunforsvar og pasienter med myelosuppresjon. Forsiktighet bør utvises når man behandler slike pasienter.

Pasienter med ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

Ceftobiprol har ikke vist seg å være effektiv i behandling av pasienter med VAP. Ceftobiprol skal ikke benyttes hos pasienter med VAP (se pkt. 5.1). I tillegg er det anbefalt at ceftobiprol skal anvendes med forsiktighet hos pasienter med sykehuservvert pneumoni (HAP) som påfølges med anvendelse av ventilasjon. Dette er basert på en post-hoc analyse som viser en trend i ceftobiprols favør.

Interferens med serologisk testing

Direkte antiglobulintest (Coombs test,) serokonvertering og potensiell risiko for hemolytisk anemi

Utviklingen av en positiv direkte antiglobulintest kan oppstå under behandling med et cefalosporin. I kliniske studier var det ingen tegn til hemolytisk anemi. Muligheten for at hemolytisk anemi kan forekomme i forbindelse med ceftobiprol-behandling kan imidlertid ikke utelukkes. Pasienter som får anemi under eller etter behandling med ceftobiprol skal undersøkes for denne muligheten.

Potensiell interferens med serumkreatinintest

Det er ikke kjent hvorvidt ceftobiprol, i likhet med noen andre cefalosporiner, virker forstyrrende på den alkaliske pikratanalysen i målingen av serumkreatinin (Jaffé-reaksjon), som kan føre til feilaktig høye kreatininmålinger. Under behandling med ceftobiprol anbefales det at en enzymatisk metode for måling av serumkreatinin blir brukt.

Potensiell interferens med uringlukosetest

Under behandling med ceftobiprol anbefales det at en enzymatisk metode for å påvise glukosuri benyttes på grunn av mulig interferens med tester der kobberreduksjonsteknikken brukes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder ca. 0,95 mmol (22 mg) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier er utført for å undersøke potensielle interaksjoner på nivå med CYP-enzymmer. Men da konsentrasjonene av ceftobiprol som ble brukt i disse studiene var begrenset av oppløselighet, kan ikke potensialet for CYP-legemiddelinteraksjoner utelukkes.

In vitro-studier viste at ceftobiprol hemmer OATP1B1 og OATP1B3 med henholdsvis IC₅₀s av 67.6 µM og 44.1 µM. Ceftobiprol kan øke konsentrasjonen på legemidler eliminert av OATP1B1 og OATP1B3, som statiner (pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin), glibenklamid og bosentan.

Ingen kliniske interaksjonsstudier er utført. Forsiktighet tilrådes når ceftobiprol administreres sammen med legemidler med smal terapeutisk indeks.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og godt kontrollerte studier med ceftobiprol hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte skadelige effekter når det gjelder graviditet, utvikling av embryo/foster, fødsel eller utvikling etter fødsel (se pkt. 5.3).

Da ingen data foreligger i eksponerte graviditeter hos mennesker, skal ikke ceftobiprol brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

Amming

Studier på dyr har vist utskillelse av ceftobiprol/metabolitter i melk ved lave konsentrasjoner. Det er ukjent hvorvidt ceftobiprol skilles ut i morsmelk og risikoen for diaré og soppinfeksjon i slimhinnene i barnet som ammes kan ikke utelukkes. Mulighet for sensibilisering skal tas hensyn til. En beslutning må tas hvorvidt amming skal opphøre/avstås fra ved behandling med ceftobiprol. Hensyn må tas til fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for kvinnen.

Fertilitet

Effekten av ceftobiprol medocaril på human fruktbarhet har ikke blitt studert. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter av ceftobiprol medocaril med hensyn til fruktbarhet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ceftobiprol kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden svimmelhet er en vanlig bivirkning.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

1668 testpersoner fikk ceftobiprol i terapeutiske kliniske studier hos voksne. I disse studiene var det totalt 1239 testpersoner (696 med smittsom lungebetennelse og nosokomial lungebetennelse, og 543 testpersoner med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner, cSSTI-er) som fikk 500 mg tre ganger daglig, 389 testpersoner (cSSTI-er) som fikk 500 mg to ganger daglig og 40 testpersoner (cSSTI-er) som fikk 750 mg to ganger daglig.

De vanligste bivirkningene som forekommer hos $\geq 3\%$ av pasientene som behandles med ceftobiprol er kvalme, oppkast, diaré, reaksjoner på tilførselsstedet, overfølsomhet (inkludert urtikaria, pruritisk utslett og overfølsomhet for legemidlet) og dysgeusi.

Mindre hyppig rapporterte, men mer alvorligere bivirkninger, omfatter trombocytopeni, agranulocytose, anafylakse, *Clostridioides difficile*, kolitt, kramper, agitasjon (inkludert angst, panikkanfall og mareritt) og nyresvikt.

Liste med bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger ble rapportert under behandling og under oppfølging med en hyppighet tilsvarende svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3 Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter salg

Systemorganklasse	Hyppighet: bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlig: Soppinfeksjon (inkludert vulvovaginale, orale og kutane soppinfeksjoner) Mindre vanlig: <i>Clostridioides difficile</i> -kolitt (inkludert pseudomembranøs kolitt)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlig: Eosinofili, leukopeni, anemi, trombocytose, trombocytopeni Ikke kjent: Agranulocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlig: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert urtikaria, pruritisk utslett og legemiddelhypersensitivitet) Mindre vanlig: Anafylaktiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlig: Hyponatremi Mindre vanlig: Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlig: Insomni, agitasjon (inkludert angst, panikkanfall og mareritt)
Nevrologiske sykdommer	Vanlig: Dysgeusi, hodepine, svimmelhet, somnolens Mindre vanlig: Kramper (inkludert krampeanfall, epilepsi, generalisert tonisk-klonisk anfall, myoklonisk epilepsi, myoklonus, anfallslignende episoder og status epilepticus)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlig: Dyspné, faryngolaryngeal smerte, astma
Gastrointestinale sykdommer	Vanlig: Kvalme, oppkast, diaré, magesmerte, dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlig: Økt antall leverenzymmer (inkludert AST, ALT, LDH og alkalisk fosfatase)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlig: Utslett (inkludert makular, papular, makulopapular og generalisert utslett), pruritus

Systemorganklasse	Hyppighet: bivirkninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlig: Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlig: Nyresvikt (inkludert potensielle interaksjoner med nefrotoksiske legemidler)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlig: Reaksjoner på infusjonsstedet Mindre vanlig: Perifert ødem
Undersøkelser	Mindre vanlig: Økning i blodtriglyserider, blodkreatinin og blodglukose Ikke kjent: Coombs direkte test positiv

Pediatrisk populasjon

I én terapeutisk klinisk studie hos pediatriske pasienter med smittsom eller nosokomial lungebetennelse fikk 94 testpersoner i alderen 3 måneder til 17 år ceftobiprol. I to andre kliniske studier fikk 64 testpersoner i alderen 3 måneder til 17 år og 15 testpersoner i alderen 0 (fødsel) til < 3 måneder en enkeltdose med ceftobiprol. Samlet var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter lignende den observert hos den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen informasjon om overdose med ceftobiprol hos mennesker. Den høyeste totale daglige dosen administrert i fase 1-studier var 3 g (1 g hver 8. time). Hvis overdose skulle forekomme, skal det behandles symptomatisk. Plasmakonsentrasjoner av ceftobiprol kan reduseres med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre cefalosporiner, ATC-kode: J01DI01

Virkningsmekanisme

Ceftobiprol utøver bakteriell aktivitet gjennom binding til viktige pencillin-bindende proteiner (PBP-er) hos mottagelige arter. I Gram-positive bakterier, inkludert meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), binder ceftobiprol seg til PBP2a. Ceftobiprol har også vist *in vitro*-aktivitet mot stammer med divergerende *mecA*-homolog (*mecC* eller *mecALGA251*). Ceftobiprol bindes også tett til PBP2b i *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-formidler), PBP2x i *S. pneumoniae* (penicillin-resistent) og PBP5 i *Enterococcus faecalis*.

Resistens

Ceftobiprol er ikke aktiv mot enterobakterietyper som uttrykker Ambler klasse A-betalaktamaser, spesielt TEM, SHV og CTX-M type utvidet spektrum-betalaktamase (ESBL) og KCP-type carbapenamaser, Ambler klasse B-betalaktamaser og Ambler klasse D betalaktamaser, spesielt ESBL-varianter og carbapenaser (OXA-48). Ceftobiprol er heller ikke aktiv mot varianter som uttrykker høye nivåer av Ambler klasse C betalaktamaser.

Ceftobiprol er ikke aktiv mot typer av *P. aeruginosa* som uttrykker enzymer som hører til 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 heller ikke aktiv mot isolater som har erhvervet mutasjoner på regulerende gener som fører til re-aktiverte nivåer med uttrykking av kromosomal Ambler klasse C betalaktamase eller over-uttrykking av Mex XYeffluxpumpen.

Ceftobiprol er ikke aktiv mot typer av *Acinetobacter* spp. som uttrykker enzymer som hører til 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 re-aktiverte nivåer med uttrykking av kromosomal Ambler klasse C betalaktamase.

Brytningspunkter i resistensbestemmelse

Minste hemmende konsentrasjon (MIC)-tolkningskriterier for resistensbestemmelse er fastsatt av Den europeiske komiteen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) for ceftobiprol og finnes oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

PK/PD forhold

Som med andre betalaktam-antibakterielle midler har det vist seg at parametret som best korrelerer med ceftobiprol-effektiviteten er tidsprosenten over minimale inhibitor-konsentrasjoner (MIC) for infeksjonsorganismen over doseintervallet (%T > MIC).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekten er demonstrert i kliniske studier for følgende patogener hos pasienter med HAP (ikke inkludert VAP) og CAP som var mottakelige for ceftobiprol *in vitro*.

Staphylococcus aureus (inkludert MRSA)

Streptococcus pneumoniae (inkludert MDRSP)

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener, selv om *in vitro*-studier tyder på at de ofte vil være mottakelige for ceftobiprol i fravær av en utviklet resistensmekanisme:

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

In vitro-data tyder på at følgende arter ikke er mottakelige for ceftobiprol:

Chlamydophila (klamydia) pneumoniae

Burkholderia cepacia-kompleks

Mycoplasma pneumoniae

Mykobakterier

Nocardia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Data fra kliniske studier

Nosokomial pneumoni

Ceftobiprol viste effekt i en godt kontrollert randomisert fase 3-studie hos pasienter med HAP. Ikke-inferioritet mellom ceftobiprol og kontrollgruppen kunne ikke demonstreres hos pasienter med VAP (dvs. pasienter som utvikler lungebetennelse > 48 timer etter start av ventilasjon). Kliniske helbredelsesrater hos pasienter med VAP som ble behandlet med ceftobiprol var 37,7 % i ceftobiprol a-gruppen (20 av 53 pasienter) sammenlignet med 55,9 % i ceftazidim pluss linezolid-gruppen (33 av 59 pasienter). Se også pkt. 4,1 og 4.4.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ceftobiprol i behandlingen av CAP har blitt fastslått hos pediatriske pasienter fra 3 måneder til under 18 år. Bruk av ceftobiprol i disse aldersgruppene støttes av evidens fra adekvate og velkontrollerte studier av ceftobiprol hos voksne, med ytterligere data knyttet til farmakokinetikk, sikkerhet og effekt fra pediatriske studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasma konsentrasjoner

De gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne for ceftobiprol hos friske voksne med én enkelt dose på 500 mg administrert som en 2-timers infusjon og flere 500 mg-doser administrert hver 8. time som 2-timersinfusjoner (se pkt. 4.2) er oppsummert i Tabell 4. Farmakokinetiske egenskaper med administrasjon av enkelt- og flere doser var like.

Tabell 4 Gjennomsnittlige (standardavvik) farmakokinetiske parametere av ceftobiprol hos friske voksne

Parameter	Enkeltdose på 500 mg administrert som 120-minutters infusjon	Flere doser på 500 mg administrert hver 8. time som infusjoner på 120 minutter
C _{maks} (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
AUC ^a (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 angitt som AUC_{last} og AUC_{0-8h} for henholdsvis enkeltdose og flere doser.

Rike og/eller sparsomme plasmaprøver ble samlet inn i alle fase 3-studiene. Basert på rik plasmakonsentrasjon-tidsprofilene hos pasienter med HAP og CAP, var PK-egenskapene for ceftobiprol i disse populasjonene tilsvarende det som ble observert hos friske testpersoner.

PK/PD-studier av modellen for nøytropen infeksjon i lår hos mus indikerte at ubundet var %fT>MIC PK/PD-indeksen, og et mål på ca. 30 % og 60 % ville gi effektiv dosering av ceftobiprol til behandling av infeksjoner forårsaket av henholdsvis Gram-positive og Gram-negative patogen. Populasjons-PK-analyse og PK/PD-måloppnåelsesanalyse ble brukt for å støtte doseringsregimet for ceftobiprol hos voksne og pediatriske testpersoner.

Distribusjon

Ceftobiprol bindes minimalt (16 %) til plasmaproteiner og bindingen er uavhengig av konsentrasjon. Ceftobiprol steady-state distribusjonsvolum (18 liter) tilsvarer ekstracellulært væskevolum hos friske voksne.

Biotransformasjon

Den aktive substansen i Zevtera er ceftobiprole medocarilnatrium, som er prodrug av den aktive halvdelen av ceftobiprole. Konvertering fra prodrug ceftobiprol medocarilnatrium til den aktive

ceftobiprol-halvdelen, skjer raskt og formidles av ikke-spesifikke plasmaesteraser. Prodrugkonsentrasjonen er ubetydelig og måles i plasma og urin bare under infusjon. Metabolitten som kommer av spaltingen av prodrug er diacetyl, som er en endogen forbindelse i menneskekroppen.

Ceftobiprol gjennomgår minimal metabolisme til åpen ring-metabolitten, som er mikrobiologisk inaktiv. Systemisk eksponering av åpen ring-metabolitten var betydelig lavere enn for ceftobiprol, og utgjorde ca. 4 % av den opprinnelige eksponeringen hos testpersoner med normal nyrefunksjon. *In vitro*-studier viste at ceftobiprol er en hemmer av hepatocyttopptakstransportørene OATP1B1 og OATP1B3, men er ikke en hemmer av Pgp, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2. Ceftobiprol er potensielt sett et svakt substrat av renale tubulære celleopptakstransportører OAT1 og OCT2.

Proteinbindingen av ceftobiprol er lav (16 %), og er hverken Pgp-hemmer eller substrat. Potensialet for interaksjon mellom ceftobiprol og andre legemidler er minimalt, da bare en liten fraksjon av ceftobiprol metaboliseres. Derfor forventes ingen relevante interaksjoner mellom legemidler (se pkt. 4.5).

Siden ceftobiprol ikke gjennomgår tubulær sekresjon og bare en fraksjon absorberes på nytt, forventes ingen nyreinteraksjoner mellom legemidler.

Eliminasjon

Ceftobiprol skilles ut hovedsakelig uendret via nyrene, med halveringstid på ca. 3 timer. Hovedmekanismen for eliminering er glomerulær filtrering, med noe aktiv reabsorpsjon. Etter administrasjon av enkeltdoser hos friske voksne, gjenopprettes ca. 89 % av den administrerte dosen i urinen som aktiv ceftobiprol (83 %), åpen ring-metabolitten (5 %) og ceftobiprol medocaril (< 1 %).

Lineær/ikke-lineær kinetikk

Ceftobiprol utviser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk. C_{maks} og AUC av ceftobiprol øker i proporsjon med doser over et område på 125 mg til 1 g. Steady-state aktive substanskonsentrasjoner oppnås den første doseringsdagen. Ingen nevneverdig akkumulering skjer med dosering hver åttende time hos testpersoner med normal nyrefunksjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Estimeringen av kreatininclearance bør være basert på Cockcroft-Gaultformelen ved bruk av reel kroppsvekt hos voksne pasienter og Schwartz-formelen hos pediatriske pasienter. Under behandling med ceftobiprol anbefales det at en enzymatisk metode for måling av serumkreatinin blir brukt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken til ceftobiprol er lik hos friske voksne og testpersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{CR} 50 til 80 ml/min). Ceftobiprol AUC var 2,5 og 3,3 ganger høyere hos testpersoner med henholdsvis moderat (CL_{CR} 30 til < 50 ml/min) og alvorlig (CL_{CR} < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon enn hos friske voksne med normal nyrefunksjon.

Justering av dosen anbefales hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Doseanbefalinger for pediatriske pasienter er basert på farmakokinetiske modeller.

AUC av ceftobiprol og den mikrobiologisk inaktive ring-åpnede metabolitten er betydelig større hos voksne pasienter med nyresykdom i sluttstadiet, som må ha hemodialyse, sammenlignet med friske voksne. I en studie der seks voksne testpersoner med terminal nyresvikt på hemodialyse fikk én enkeltdose av 250 mg ceftobiprol via intravenøs infusjon, ble ceftobiprol demonstrert å være hemodialyserbar med et ekstraksjonsforhold på 0,7 (se pkt. 4.2).

Det foreligger ikke nok informasjon til å kunne anbefale dosejustering hos pediatriske pasienter med CL_{CR} < 10 ml/min/1,73 m² eller terminal nyresvikt, der dialyse er påkrevd.

Pasienter med kreatininclearance > 150 ml/min

Systemisk utskillelse av ceftobiprol (CL_{SS}) var 40 % større hos voksne testpersoner med $CL_{CR} > 150$ ml/min, sammenlignet med testpersoner med normal nyrefunksjon ($CL_{CR} = 80-150$ ml/min). Distribusjonsvolum var 30 % større. I denne populasjonen, basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske hensyn, anbefales forlengelse av infusjonens varighet (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken av ceftobiprol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke kjent. Da ceftobiprol gjennomgår minimal levermetabolisme og skilles ut hovedsakelig uendret i urinen, forventes ikke utskillelsen av ceftobiprol å være påvirket av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske data viste at alder som uavhengig parameter ikke har noen effekt på farmakokinetikken av ceftobiprol. Justering av dosen anses ikke å være nødvendig hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetiske data viste at modning av glomerulær filtreringsrate har en effekt på farmakokinetikken til ceftobiprol hos pediatriske pasienter i alderen 1 år og yngre. Vektbaserte dosejusteringer er påkrevd for pediatriske pasienter som veier mindre enn 50 kg (se pkt. 4.2).

Gjennomsnittseksposeringene for ceftobiprol hos pediatriske pasienter med normal nyrefunksjon basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller er oppsummert i tabell 5 for de foreslåtte pediatriske dosene (se pkt. 4.2) og er lignende gjennomsnittseksposeringene observert hos voksne.

Tabell 5 Gjennomsnittlige (standardavvik) farmakokinetiske parametere for ceftobiprol hos pediatriske testpersoner predikert med populasjonsfarmakokinetiske modeller

Aldersgruppe	Doseringsregime	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24 h} (t.µg/ml)
Fødsel til < 3 måneder	15 mg/kg hver 12. time ^a	31,1 (7,05)	298 (66,4)
3 måneder til < 2 år	15 mg/kg hver 8. time	30,3 (5,32)	278 (69,9)
2 til < 6 år	15 mg/kg hver 8. time	30,8 (4,98)	266 (55,3)
6 til < 12 år	15 mg/kg hver 8. time	35,2 (5,94)	312 (68,7)
12 til < 18 år	10 mg/kg hver 8. time	26,6 (4,92)	245 (56,9)
Voksne	500 mg hver 8. time	33,0 (4,83)	306 (35,7)

a – Pasienter med kroppsvekt < 4 kg gitt 10 mg/kg hver 12. time som en 2-timers infusjon.

Kjønn

Systemisk eksponering for ceftobiprol var høyere hos voksne kvinner enn voksne menn (21 % for C_{maks} og 15 % for AUC), men $\%T > MIC$ var noenlunde lik hos både menn og kvinner. Derfor anses det ikke å være nødvendig å justere dosen basert på kjønn.

Rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser (inkludert kaukasiere, svarte og andre grupper) og en egen farmakokinetisk studie på friske japanske voksne viste ingen effekt av rase på farmakokinetikken av ceftobiprol. Derfor anses det ikke å være nødvendig å justere doser basert på rase.

Kroppsvekt

En studie ble utført på testpersoner med sykelig fedme. Ingen justering av dose kreves basert på kroppsvekt i voksne populasjoner, men dosen skal justeres etter kroppsvekt hos pediatriske testpersoner som veier mindre enn 50 kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reversibel nyretoksisitet i distale tubuli på grunn av bunnfelling av legemiddel-lignende materiale ble observert ved høye doser bare hos små dyr som rotter og silkeaper og etter bolus administrasjon. Fravær av nyretoksisitet ble observert hos dyr ved urinkonsentrasjoner opptil 12 ganger større enn hos mennesker ved terapeutisk dose. Kramper ble observert etter både enkelt- og flere doser ved eksponering av seks ganger mer enn menneskelig eksponering og høyere, basert på C_{maks} .

Irritasjon på infusjonsstedet som førte til dannelse av blodpropp ble observert hos små dyr (rotter og silkeaper) men ikke hos hunder. I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter, ble størrelsen og overlevelsen av kull opptil 4 dager etter fødsel redusert ved doser som var toksiske for moren. Relevansen for mennesker av alle disse funnene, er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Dette legemidlet må ikke blandes eller administreres samtidig med kalsiumholdige løsninger (bortsett fra Ringers laktat oppløsning til injeksjon). Se pkt. 4.2, 4.4 og 6.6.

Dette legemidlet skal ikke administreres samtidig via et Y-sted med:

Acyclovirnatrium, amikacinsulfat, amiodaronhydroklorid, amfotericin B (kolloidal), kalsiumglukonat, caspofunginacetate, ciprofloxacin, cisatracuriumbesylat, diazepam, diltiazemhydroklorid, difenhydraminhydroklorid, dobutaminhydroklorid, dopaminhydroklorid, esomeprazolnatrium, famotidin, filgrastim, gentamicinsulfat, haloperidollaktat, hydromorfonhydroklorid, hydroksyzinhydroklorid, vanlig humaninsulin, insulin lispro, labetalolhydroklorid, levofloxacin, lidokainhydroklorid, magnesiumsulfat, meperidinhydroklorid, metoklopramidhydroklorid, milorinonlaktat, midazolamhydroklorid, morfinsulfat, moksifloksacinhydroklorid, ondansetronhydroklorid, pantoprazolnatrium, kaliumfosfater, prometazinhydroklorid, remifentanilhydroklorid, natriumfosfat, tobramycinsulfat.

6.3 Holdbarhet

Pulverhetteglass

4 år

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av den **rekonstituerte løsningen** (50 mg/ml) har vært demonstrert i 1 time ved 25 °C og opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Etter fortykning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitetsdata støtter de totale tidene for rekonstitusjon og infusjon av 2 mg/ml eller 4 mg/ml ceftobiprolfortynningsløsninger og er beskrevet i tabellene nedenfor:

Bruk hos voksne og ungdommer ≥ 12 år (2 mg/ml ceftobiprol): Totaltid som rekonstitusjon og infusjon (inkludert infusjonsperioden, se pkt. 4.2) må fullføres.

Fortynner for rekonstituerings-løsning	Infusjonsløsningsfortynner	Infusjonsløsninger oppbevart ved 25 °C		Infusjons-løsninger oppbevart ved 2 °C til 8 °C Beskyttet mot lys
		Beskyttet mot lys	IKKE beskyttet mot lys	
Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller vann til injeksjonsvæske	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsløsning	24 timer	8 timer	96 timer
	Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske	12 timer	8 timer	96 timer
	Ringer-laktat oppløsning til injeksjon	24 timer	8 timer	Må ikke stå i kjøleskap

Bruk hos barn, spedbarn og nyfødte (< 12 år) (4 mg/ml ceftobiprol): Totaltid som rekonstitusjon og infusjon (inkludert infusjonsperioden, se pkt. 4.2) må fullføres innen

Fortynner for rekonstituerings-løsning	Infusjonsløsningsfortynner	Infusjonsløsninger oppbevart ved 25 °C	Infusjonsløsninger oppbevart ved 2 °C til 8 °C Beskyttet mot lys
		IKKE beskyttet mot lys	
Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	Dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	12 timer	24 timer
Vann til injeksjonsvæske	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	8 timer	8 timer

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiologisk forurensning. Hvis ikke produktet brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser under bruk, brukerens ansvar.

De rekonstituerte- og infusjonsløsningene skal ikke fryses eller utsettes for direkte sollys.

Hvis infusjonsløsningen oppbevares i kjøleskap, skal den nå romtemperatur før administrering. Infusjonsløsningen må ikke beskyttes mot lys under administrering.

Infusjonsløsningen skal klargjøres og brukes som definert i pkt. 6.6.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon og/eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml klar type I-hetteglass utstyrt med grå butylelastomerisk hette og aluminiumsforsegling med blå vippehette av plast.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Zevtera må rekonstitueres og deretter fortynnes før infusjon.

Trinn 1. Rekonstituering

For voksne og pediatriske pasienter ≥ 12 år som krever en infusjonsløsning med en ceftobiprolkonsentrasjon på 2 mg/ml, skal det lyofiliserte pulveret rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjon eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsløsning.

For pediatriske pasienter < 12 år som krever en infusjonsløsning med en ceftobiprolkonsentrasjon på 4 mg/ml, må det lyofiliserte pulveret rekonstitueres med enten 10 ml dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning dersom ytterligere fortynning med samme fortynningsløsning (dvs. dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning) brukes, eller med 10 ml vann til injeksjonsvæske dersom ytterligere fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning brukes (se tabellene i pkt. 6.3).

Hetteglasset skal ristes godt til innholdet er helt oppløst. I noen tilfeller kan dette ta opptil 10 minutter. Volumet av det resulterende konsentratet er ca. 10,6 ml. Alt skum skal bli oppløst og den rekonstituerte løsningen skal inspiseres visuelt for å sikre at produktet er i oppløsning og at partikler er fraværende. Det rekonstituerte konsentratet inneholder 50 mg/ml ceftobiprol (som 66,7 mg/ml med ceftobiprol-medocarilnatrium) og må fortynnes ytterligere før administrasjon. Det anbefales at den rekonstituerte løsningen fortynnes ytterligere umiddelbart. Hvis dette derimot ikke er mulig, kan den rekonstituerte løsningen oppbevares ved romtemperatur i opptil én time, eller i kjøleskap i opptil 24 timer.

Trinn 2. Fortynning (infusjonsløsning)

Bruk hos voksne og pediatriske pasienter ≥ 12 år

Klargjøring av 500 mg dose av Zevtera infusjonsvæske, oppløsning (2 mg/ml ceftobiprol)

10 ml av den rekonstituerte løsningen skal trekkes fra hetteglasset og injiseres i en egnet beholder (f.eks. PVC- eller PE-infusjonspose, glassflasker) som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningsinfusjonen skal vendes forsiktig 5-10 ganger for å danne en homogen løsning. Sterk risting skal unngås for å forhindre skumming.

Hos voksne skal alt innholdet i infusjonsposen skal administreres ved infusjon.

Hos pediatriske pasienter ≥ 12 år skal volumet som skal administreres, beregnes på grunnlag av pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2), og må ikke overskride et maksimum på 250 ml (500 mg dose).

Klargjøring av 250 mg dose Zevtera infusjonsvæske, oppløsning til voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

5 ml av den rekonstituerte løsningen skal trekkes fra hetteglasset og injiseres i en egnet beholder (f.eks. PVC- eller PE-infusjonspose, glassflasker) som inneholder 125 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningsinfusjonen skal vendes forsiktig 5-10 ganger for å

danne en homogen løsning. Sterk risting skal unngås for å forhindre skumming. Alt innholdet i infusjonsposen skal administreres ved infusjon.

Bruk hos pediatriske pasienter < 12 år

Klargjøring av Zevtera-løsning for infusjon ved en konsentrasjon på 4 mg/ml ceftobiprol

Administrering via infusjonsposer, flasker eller sprøyter:

Den rekonstituerte løsningen klargjort med 10 ml dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning må fortynnes med samme fortynningsløsning (dvs. dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning). Den rekonstituerte løsningen klargjort med 10 ml vann til injeksjonsvæske må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

10 ml skal trekkes opp fra en infusjonsbeholder (f.eks. PVC- eller PE-infusjonsposer, glassflasker) som inneholder 125 ml fortynningsløsning og erstattes med 10 ml av den rekonstituerte løsningen trukket opp fra hetteglasset. Infusjonsløsningen skal vendes forsiktig 5–10 ganger for å danne en homogen løsning. Sterk risting skal unngås for å forhindre skumming. Volumet som skal administreres, skal beregnes på grunnlag av pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2), og må ikke overskride et maksimum på 125 ml (500 mg dose).

Ved administrering via en 50 ml sprøyte hvis den beregnede dosen ikke overskrider 200 mg, skal 4 ml av den rekonstituerte løsningen (tilsvarende 200 mg ceftobiprol) klargjort med dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller vann til injeksjonsvæske trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes med 46 ml av den egnede infusjonsløsningsfortynneren (se pkt. 6.3). Infusjonsløsningen skal vendes forsiktig 5–10 ganger for å danne en homogen løsning. Sterk risting skal unngås for å forhindre skumming. Volumet som skal administreres, skal beregnes på grunnlag av pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2), og må ikke overskride et maksimum på 50 ml (200 mg).

Utseende på fortynnet løsning

Infusjonsløsningen skal være klar til lett opaliserende og gulaktig i fargen. Infusjonsløsningen skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon og kastes hvis partikler er synlige.

Detaljert informasjon om tiden da rekonstitusjon, fortynning og infusjon må være fullført, står i pkt. 6.3.

Avhending

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

12-9185

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATLESE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.11.2013

Dato for siste fornyelse: 20.10.2018

10. OPPDATERINGSDATO

11.02.2025