

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder ceftolozansulfat tilsvarende 1g ceftolozan og tazobaktamnatrium tilsvarende 0,5 g tazobaktam.

Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske er det totale volumet av oppløsningen i hetteglasset 11,4 ml. Dette inneholder 88 mg/ml ceftolozan og 44 mg/ml tazobaktam.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Ett hetteglass inneholder 10 mmol (230 mg) natrium.

Når pulveret er rekonstituert med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder hetteglasset 11,5 mmol (265 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til gulaktig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Zerbaxa er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Kompliserte intraabdominale infeksjoner (se pkt. 4.4)
- Akutt pyelonefritt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner (se pkt. 4.4)
- Sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilatorassosiert pneumoni (VAP)

Det skal tas hensyn til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt intravenøs dose for pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min er vist etter infeksjonstype i tabell 1.

Tabell 1: Intravenøs dose av Zerbaxa etter infeksjonstype hos pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min

Infeksjonstype	Dose	Frekvens	Infusjons- tid	Behandlings- varighet
Komplisert intraabdominal infeksjon*	1 g ceftolozan / 0,5 g tazobaktam	Hver 8. time	1 time	4-14 dager
Komplisert urinveisinfeksjon, akutt pyelonefritt	1 g ceftolozan / 0,5 g tazobaktam	Hver 8. time	1 time	7 dager
Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni**	2 g ceftolozan / 1 g tazobaktam	Hver 8. time	1 time	8-14 dager

*Brukes i kombinasjon med metronidazol ved mistanke om anaerobe patogener.

**Brukes i kombinasjon med et antibakterielt middel som er virksomt mot grampositive patogener, når det er kjent eller mistenkt at disse bidrar til infeksjonsprosessen.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre basert på alder alene (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance [CrCl] > 50 ml/min) (se pkt. 5.2).

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos hemodialysepasienter med terminal nyresykdom skal dosen justeres som angitt i tabell 2 (se pkt. 5.1 og 6.6).

Tabell 2: Anbefalte intravenøse doseringsregimer for Zerbaxa hos pasienter med kreatininclearance ≤ 50 ml/min

Estimert CrCl (ml/min)*	Kompliserte intraabdominale infeksjoner, kompliserte urinveisinfeksjoner og akutt pyelonefritt**	Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni**
30 til 50	500 mg ceftolozan / 250 mg tazobaktam intravenøst hver 8. time	1 g ceftolozan / 0,5 g tazobaktam intravenøst hver 8. time
15 til 29	250 mg ceftolozan / 125 mg tazobaktam intravenøst hver 8. time	500 mg ceftolozan / 250 mg tazobaktam intravenøst hver 8. time
Terminal nyresykdom og hemodialyse	En enkel metningsdose på 500 mg ceftolozan / 250 mg tazobaktam etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg ceftolozan / 50 mg tazobaktam etter 8 timer. Vedlikeholdsdosen gis hver 8. time i resten av behandlingsperioden (på dager med hemodialyse skal dosen gis så tidlig som mulig etter fullført hemodialyse).	En enkel metningsdose på 1,5 g ceftolozan / 0,75 g tazobaktam etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 300 mg ceftolozan / 150 mg tazobaktam etter 8 timer. Vedlikeholdsdosen gis hver 8. time i resten av behandlingsperioden (på dager med hemodialyse skal dosen gis så tidlig som mulig etter fullført hemodialyse).

*CrCl estimert ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen.

**Alle doser av Zerbaxa gis intravenøst i løpet av 1 time og anbefales for alle indikasjoner.

Varigheten av behandlingen bør følge anbefalingene i tabell 1.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ceftolozan/tazobaktam hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Zerbaxa skal administreres ved intravenøs infusjon over 1 time for alle doser.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Se pkt. 6.2 for uforlikeligheter.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overfølsomhet overfor ethvert antibakterielt middel av typen cefalosporiner
- Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor enhver annen type betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller karbapenemer)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). Dersom en alvorlig allergisk reaksjon inntreffer under behandling med ceftolozan/tazobaktam, skal legemidlet seponeres og hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Pasienter med overfølsomhet overfor cefalosporiner, penicilliner eller andre betalaktamantibiotika i anamnesen kan også være overfølsomme overfor ceftolozan/tazobaktam.

Ceftolozan/tazobaktam er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor ceftolozan, tazobaktam eller cefalosporiner i anamnesen (se pkt. 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam er også kontraindisert hos pasienter med alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor enhver type betalaktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller karbapenemer) (se pkt. 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam skal brukes med forsiktighet hos pasienter med andre typer av overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner eller betalaktamantibiotika i anamnesen.

Effekt på nyrefunksjon

Redusert nyrefunksjon er sett hos pasienter som får ceftolozan/tazobaktam.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosen av ceftolozan/tazobaktam skal tilpasses basert på nyrefunksjon (se pkt. 4.2, tabell 2).

I kliniske studier på kompliserte intraabdominale infeksjoner og kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt, var effekten av ceftolozan/tazobaktam dårligere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon enn hos dem som hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon ved baseline. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline skal undersøkes ofte for enhver endring i nyrefunksjonen under behandlingen, og dosen av ceftolozan/tazobaktam skal tilpasses som påkrevet.

Begrensninger i kliniske data

Immunkompromitterte pasienter, pasienter med alvorlig nøyropeni og pasienter med terminal nyresykdom som får hemodialyse ble ekskludert fra kliniske studier.

Kompliserte intraabdominale infeksjoner

I en studie på pasienter med kompliserte intraabdominale infeksjoner, var den vanligste diagnosen perforasjon av appendiks eller periappendikulær abscess (420/970 [43,3 %] av pasientene), hvorav 137/420 (32,6 %) hadde diffus peritonitt ved baseline. Ca. 82 % av alle pasientene i studien hadde en score for APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) på < 10, og 2,3 % av pasientene hadde bakteriemi ved baseline. I pasientgruppen som kunne evalueres klinisk, var helbredelsesraten for ceftolozan/tazobaktam på 95,9 % hos 293 pasienter under 65 år og 87,8 % hos 82 pasienter som var 65 år eller eldre.

Kompliserte urinveisinfeksjoner

Kliniske effektdata hos pasienter med komplisert nedre urinveisinfeksjon er begrenset. I en randomisert, aktiv kontrollert studie, hadde 18,2 % (126/693) av mikrobiologisk evaluerbare (ME) pasienter komplisert nedre urinveisinfeksjon, inkludert 60/126 pasienter som ble behandlet med ceftolozan/tazobaktam. Én av disse 60 pasientene hadde bakteriemi ved baseline.

Clostridioides difficile-relatert diaré

Kolitt og pseudomembranøs kolitt relatert til antibakterielle midler er rapportert med ceftolozan/tazobaktam (se pkt. 4.8). Slike infeksjonstyper kan variere i alvorlighetsgrad fra lett til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av ceftolozan/tazobaktam. I slike tilfeller bør det vurderes å seponere behandlingen med ceftolozan/tazobaktam og iverksette støttetiltak sammen med spesifikk behandling av *Clostridioides difficile*.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Bruk av ceftolozan/tazobaktam kan fremskynde overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer. Dersom superinfeksjon oppstår under eller etter behandlingen, må hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Ceftolozan/tazobaktam er ikke virksomt mot bakterier som produserer beta-laktamaseenzymer som ikke blir hemmet av tazobaktam (se pkt. 5.1).

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

Utvikling av en positiv direkte antiglobulintest (DAGT) kan forekomme under behandling med ceftolozan/tazobaktam (se pkt. 4.8). I kliniske studier var det ikke tegn på hemolyse hos pasienter som utviklet en positiv DAGT under behandling.

Natriuminnhold

Ceftolozan/tazobaktam inneholder 230 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 11,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Hetteglass hvor innholdet er rekonstituert med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (fysiologisk saltvann), inneholder 265 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 13,3 % 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

Basert på *in vitro* og *in vivo* studier forventes ingen signifikante legemiddelinteraksjoner mellom ceftolozan/tazobaktam og substrater, hemmere eller induktorer av cytokrom P450-enzymet (CYPs).

In vitro studier har vist at ceftolozan, tazobaktam og tazobaktams M1-metabolitt ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 og ikke induserer CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Ceftolozan og tazobaktam var ikke substrater for P-gp eller BCRP, og tazobaktam var ikke substrat for OCT2 *in vitro* ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner. *In vitro* data indikerer at ceftolozan ikke

hemmer P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K *in vitro* ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner. *In vitro* data indikerer at verken tazobaktam eller tazobaktams M1-metabolitt hemmer P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP-transportører ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Tazobaktam er et substrat for OAT1 og OAT3. *In vitro* hemmet tazobaktam humane OAT1- og OAT3-transportører med IC₅₀-verdier på henholdsvis 118 og 147 mikrog/ml. Samtidig bruk av ceftolozan/tazobaktam og OAT1- og OAT3-substratet furosemid i en klinisk studie økte ikke furosemids plasmaeksponering signifikant (geometrisk gjennomsnittsforshold på 0,83 og 0,87 for henholdsvis C_{max} og AUC). Virkestoffer som hemmer OAT1 eller OAT3 (f.eks. probenecid) kan imidlertid øke tazobaktams plasmakonsentrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ceftolozan/tazobaktam hos gravide kvinner. Tazobaktam passerer placenta. Det er ukjent om ceftolozan passerer placenta.

Dyrestudier med tazobaktam har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) uten holdepunkter for teratogene effekter. Studier med ceftolozan på mus og rotter har ikke vist holdepunkter for reproduksjonstoksisitet eller teratogenitet. Ceftolozan gitt til rotter under drektighet og diegiving var forbundet med reduksjon i auditorisk skremmerefleks ved postnatal dag (PND) 60 hos hannavkom (se pkt. 5.3).

Zerbaxa skal kun brukes under graviditet hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for den gravide kvinnen og fosteret.

Amming

Det er ukjent om ceftolozan og tazobaktam blir skilt ut i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en avgjørelse om å avslutte amming eller å avslutte/avstå fra behandling med Zerbaxa, der det tas hensyn til nytten ved amming for barnet og nytten ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

Effekter av ceftolozan og tazobaktam på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Fertilitetsstudier på rotter viste ingen effekt på fertilitet og paring etter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller intravenøs administrering av ceftolozan (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zerbaxa kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av Zerbaxa (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Zerbaxa ble evaluert i kliniske komparator kontrollerte fase 3-studier på kompliserte intraabdominale infeksjoner og kompliserte urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt).

De vanligste bivirkningene (≥ 3 % i samlede fase 3-studier på kompliserte intraabdominale infeksjoner og kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt) som forekom hos pasienter som fikk Zerbaxa, var kvalme, hodepine, forstoppelse, diaré og feber. De var vanligvis av lett eller moderat alvorlighetsgrad.

Zerbaxa ble evaluert i en klinisk komparator kontrollert fase 3-studie på sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni.

De vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$ i en fase 3-studie på sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni) som forekom hos pasienter som fikk Zerbaxa, var diaré, økt alanin-aminotransferase og økt aspartat-aminotransferase. De var vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert i kliniske studier med Zerbaxa. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensgrupper er basert på følgende konvensjon: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) (se tabell 3).

Tabell 3: Bivirkninger identifisert under kliniske studier med ceftolozan/tazobaktam

Organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Clostridioides difficile</i> -kolitt ²	Orofarynks- og vulvovaginal candidiasis ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -kolitt ¹ , urinveisinfeksjon forårsaket av sopp ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytose ¹	Anemi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi ¹	Hyperglykemi ¹ , hypomagnesemi ¹ , hypofosfatemi ¹
Psykiatriske lidelser	Insomni ¹ , angst ¹	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹ , svimmelhet ¹	Iskemisk slag ¹
Hjertesykdommer		Atrieflimmer ¹ , takykardi ¹ , angina pectoris ¹
Karsykdommer	Hypotensjon ¹	Flebitt ¹ , venetrombose ¹
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné ¹
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹ , diaré ³ , forstoppelse ¹ , oppkast ³ , abdominalsmerter ¹	Gastritt ¹ , abdominal distensjon ¹ , dyspepsi ¹ , flatulens ¹ , paralytisk ileus ¹
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ¹	Urtikaria ¹
Sykdommer i nyre og urinveier		Nedsatt nyrefunksjon ¹ , nyresvikt ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber ¹ , reaksjoner på infusjonsstedet ¹	
Undersøkelser	Økt alanin-aminotransferase ³ , økt aspartat-aminotransferase ³ , transaminasestigning ² , unormal leverfunksjonstest ² , økt alkalisk fosfatase i blodet ² , økt gamma-glutamyltransferase ²	Positiv Coombs test ³ , økt serum-gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) ¹ , økt alkalisk fosfatase i serum ¹ , positiv <i>Clostridioides</i> -test ²

¹ Spesifikt for indikasjonene kompliserte intraabdominale infeksjoner, akutt pyelonefritt og kompliserte urinveisinfeksjoner behandlet med Zerbaxa (1 g / 0,5 g intravenøst hver 8. time) i opptil 14 dager.

² Spesifikt for indikasjonen sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, behandlet med Zerbaxa (2 g / 1 g intravenøst hver 8. time) i opptil 14 dager.

³ Gjelder for alle indikasjoner: kompliserte intraabdominale infeksjoner, akutt pyelonefritt, kompliserte urinveisinfeksjoner og sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Laboratorieverdier

Under behandling med Zerbaxa kan positiv direkte Coombs test forekomme. I de kliniske studiene på kompliserte intraabdominale infeksjoner og kompliserte urinveisinfeksjoner var forekomsten av serokonversjon til positiv direkte Coombs test 0,2 % hos pasienter som fikk Zerbaxa, og 0 % hos pasienter som fikk komparator. I den kliniske studien på sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, var forekomsten av serokonversjon til positiv direkte Coombs test 31,2 % hos pasienter som fikk Zerbaxa og 3,6 % hos pasienter som fikk meropenem. Det var ingen tegn på hemolyse hos pasienter som utviklet positiv direkte Coombs test i noen av behandlingsgruppene i de kliniske studiene.

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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av Zerbaxa. Den høyeste enkeltdose av Zerbaxa som ble brukt i kliniske studier var 3,0 g ceftolozan og 1,5 g tazobaktam administrert til friske frivillige.

Ved overdosering skal Zerbaxa seponeres og generell symptomatisk behandling gis. Zerbaxa kan fjernes ved hemodialyse. Ved dialyse ble ca. 66 % av ceftolozan, 56 % av tazobaktam og 51 % av tazobaktams M1-metabolitt fjernet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre cefalosporiner og penemer, ATC-kode: J01DI54.

Virkningsmekanisme

Ceftolozan tilhører cefalosporingruppen av antimikrobielle midler. Ceftolozan utøver baktericid effekt ved binding til viktige penicillinbindende proteiner (PBP), noe som medfører hemming av bakterienes celleveggsyntese og påfølgende celledød.

Tazobaktam er et betalaktamantibiotikum strukturelt beslektet med penicilliner. Det er en hemmer av mange molekylære betalaktamaser i klasse A inkludert CTX-M-, SHV- og TEM-enzymmer. Se nedenfor.

Resistensmekanismer

Mekanismer for bakteriell resistens for ceftolozan/tazobaktam omfatter:

- i. Produksjon av betalaktamaser som kan hydrolysere ceftolozan og som ikke blir hemmet av tazobaktam (se nedenfor)
- ii. Modifisering av PBP

Tazobaktam hemmer ikke alle enzymer i klasse A.

I tillegg hemmer tazobaktam ikke følgende typer betalaktamaser:

- i. AmpC-enzym (produsert av Enterobacterales)
- ii. Serinbaserte karbapenemaser (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemase [KPC])
- iii. Metallo-beta-laktamaser (f.eks. New Delhi metallo-beta-laktamaser [NDM])
- iv. Ambler klasse D beta-laktamaser (OXA-karbapenemaser).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For ceftolozan har tiden der plasmakonsentrasjonen overskrider minste hemmende konsentrasjon for den infiserende organismen, vist seg å være beste indikator for effekt på infeksjon i dyremodeller.

For tazobaktam ble den farmakodynamiske indeksen assosiert med effekt bestemt som prosentdelen av doseintervallet der plasmakonsentrasjonen av tazobaktam overstiger en terskelverdi (% T > terskel). Tiden over terskelverdien for konsentrasjon er vist å være parameteren som best predikerer effekten av tazobaktam i prekliniske modeller *in vitro* og *in vivo*.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon fastslått av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er som følger:

Patogen	Type infeksjon	Minste hemmende konsentrasjoner (mg/l)	
		Følsom	Resistent
Enterobacterales	Kompliserte intraabdominale infeksjoner* Kompliserte urinveisinfeksjoner* Akutt pyelonefritt* Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Kompliserte intraabdominale infeksjoner* Kompliserte urinveisinfeksjoner* Akutt pyelonefritt* Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni**	≤ 0,5	> 0,5

*Basert på 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobaktam intravenøst hver 8. time.

**Basert på 2 g ceftolozan / 1 g tazobaktam intravenøst hver 8. time.

Klinisk effekt overfor spesifikke patogener

I kliniske studier er det vist effekt overfor patogenene som er listet opp for hver indikasjon, som var følsomme for Zerbaxa *in vitro*:

Kompliserte intraabdominale infeksjoner

Gramnegative bakterier

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampositive bakterier

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Kompliserte urinveisinfeksjoner, inkludert pyelonefritt

Gramnegative bakterier

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Sykehuservet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni

Gramnegative bakterier

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Klinisk effekt har ikke blitt fastslått overfor følgende patogener selv om *in vitro* studier indikerer at de vil være følsomme for Zerbaxa i fravær av ervervede resistensmekanismer:

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia liquefaciens

In vitro data indikerer at følgende arter ikke er følsomme for ceftolozan/tazobaktam:

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zerbaxa i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved komplisert intraabdominal infeksjon, komplisert urinveisinfeksjon og sykehuservet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

C_{max} og AUC for ceftolozan/tazobaktam øker omtrent proporsjonalt med dosen innenfor et enkeltdoseområde på 250 mg til 3 g ceftolozan og et enkeltdoseområde på 500 mg til 1,5 g tazobaktam. Det ble ikke observert noen vesentlig akkumulering av ceftolozan/tazobaktam etter gjentatte 1 times i.v. infusjoner av 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobaktam eller 2 g / 1 g ceftolozan/tazobaktam gitt hver 8. time i inntil 10 dager til friske voksne med normal nyrefunksjon. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) til ceftolozan eller tazobaktam er uavhengig av dosen.

Distribusjon

Ceftolozan og tazobaktam har lav bindingsgrad til humane plasmaproteiner (henholdsvis ca. 16 % til 21 % og 30 %). Gjennomsnittlig (variasjonskoeffisient CV %) distribusjonsvolum ved steady state for ceftolozan/tazobaktam hos friske voksne menn (n = 51) etter en intravenøs enkeltdose på 1 g / 0,5 g var 13,5 l (21 %) og 18,2 l (25 %) for henholdsvis ceftolozan og tazobaktam, tilsvarende det ekstracellulære væskevolumet.

Etter 1-times intravenøse infusjoner med 2 g / 1 g ceftolozan/tazobaktam, eller justert ut fra nyrefunksjon, hver 8. time hos respiratorpasienter med bekreftet eller mistenkt pneumoni (N=22), var konsentrasjonene av ceftolozan og tazobaktam i den pulmonale epitelhinnevæsken høyere enn henholdsvis 8 mikrog/ml og 1 mikrog/ml, gjennom 100 % av doseringsintervallet. Gjennomsnittlig AUC-forhold for lungeepitel til fritt i plasma for ceftolozan og tazobaktam var henholdsvis omtrent 50 % og 62 %. Dette er tilsvarende som hos friske personer (henholdsvis omtrent 61 % og 63 %) som fikk 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobaktam.

Biotransformasjon

Ceftolozan utskilles i urin som uendret modersubstans og ser ikke ut til å gjennomgå metabolisering i vesentlig grad. Tazobaktams betalaktamring hydrolyseres til den farmakologisk inaktive tazobaktammetabolitten M1.

Eliminasjon

Ceftolozan, tazobaktam og tazobaktammetabolitten M1 elimineres via nyrene. Etter en enkeltdose på 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobaktam gitt intravenøst til friske voksne menn, ble mer enn 95 % av ceftolozan utskilt i urin som uendret modersubstans. Mer enn 80 % av tazobaktam ble utskilt som modersubstans og resten ble utskilt som tazobaktams M1-metabolitt. Etter en enkeltdose med ceftolozan/tazobaktam var nyreclearance av ceftolozan (3,41–6,69 l/t) tilsvarende plasmaclearance (4,10–6,73 l/t) og tilsvarende glomerulær filtrasjonshastighet for ubundet fraksjon, noe som indikerer at ceftolozan elimineres via nyrene ved glomerulusfiltrasjon.

Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for ceftolozan og tazobaktam hos friske voksne med normal nyrefunksjon er henholdsvis ca. 3 timer og 1 time.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} og AUC for ceftolozan/tazobaktam øker proporsjonalt med dosen. Plasmanivået av ceftolozan/tazobaktam øker ikke vesentlig etter gjentatte intravenøse infusjoner på inntil 2,0 g / 1,0 g gitt hver 8. time i inntil 10 dager til friske voksne med normal nyrefunksjon. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) til ceftolozan er uavhengig av dosen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ceftolozan/tazobaktam og tazobaktammetabolitten M1 elimineres via nyrene.

Normalisert geometrisk gjennomsnittlig AUC for ceftolozandosen økte inntil 1,26 ganger, 2,5 ganger og 5 ganger hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske personer med normal nyrefunksjon. Tilsvarende for en tazobaktamdose økte normalisert geometrisk gjennomsnittlig AUC inntil 1,3 ganger, 2 ganger og 4 ganger. Dosejustering er nødvendig for å opprettholde tilsvarende systemisk eksponering som ved normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hos personer med terminal nyresykdom som får hemodialyse, fjernes ca. to tredjedeler av en administrert dose av ceftolozan/tazobaktam ved hemodialyse. Anbefalt dose ved kompliserte intraabdominale infeksjoner, kompliserte urinveisinfeksjoner og akutt pyelonitt hos personer med

terminal nyresykdom som får hemodialyse, er en enkel metningsdose på 500 mg / 250 mg ceftolozan/tazobaktam etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 100 mg / 50 mg med ceftolozan/tazobaktam gitt hver 8. time i resten av behandlingsperioden. Anbefalt dose ved sykehuservrevet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, hos personer med terminal nyresykdom som får hemodialyse, er en enkel metningsdose på 1,5 g / 0,75 g ceftolozan/tazobaktam etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 300 mg / 150 mg med ceftolozan/tazobaktam gitt hver 8. time i resten av behandlingsperioden. Ved hemodialyse skal dosen gis umiddelbart etter fullført dialyse (se pkt. 4.2).

Forhøyet renal clearance

Etter én 1-times intravenøs infusjon med 2 g / 1 g ceftolozan/tazobaktam til kritisk syke pasienter med CrCL større enn eller lik 180 ml/min (N=10), var gjennomsnittlige verdier for terminal halveringstid for ceftolozan og tazobaktam henholdsvis 2,6 timer og 1,5 timer. Konsentrasjonen av fritt ceftolozan i plasma var over 8 mikrog/ml i 70 % av en 8-timers periode. Konsentrasjonen av fritt tazobaktam i plasma var over 1 mikrog/ml i 60 % av en 8-timers periode. Det anbefales ingen dosejustering av ceftolozan/tazobaktam hos pasienter med sykehuservrevet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni, med forhøyet renal clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Da ceftolozan/tazobaktam ikke gjennomgår levermetabolisme, forventes det ikke at systemisk clearance av ceftolozan/tazobaktam påvirkes av nedsatt leverfunksjon. Det anbefales ingen dosejustering av ceftolozan/tazobaktam hos personer med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av ceftolozan/tazobaktam ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i eksponering relatert til alder. Det anbefales ingen dosejustering av ceftolozan/tazobaktam basert på alder alene.

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt hos pediatrike pasienter er ikke fastslått.

Kjønn

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av ceftolozan/tazobaktam ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell i AUC for ceftolozan og tazobaktam. Det anbefales ingen dosejustering basert på kjønn.

Etnisitet

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av ceftolozan/tazobaktam ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell i AUC for ceftolozan/tazobaktam hos kaukasiere sammenlignet med andre etnisiteter. Det anbefales ingen dosejustering basert på rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier med ceftolozan/tazobaktam er ikke utført.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser som var ansett å være tilstrekkelig høyere enn den maksimale humane eksponeringen, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Bivirkninger som ikke er observert i kliniske studier, men som er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og som er av mulig klinisk betydning, er som følger: Ceftolozan gitt til rotter under drektighet og diegiving var forbundet med reduksjon i auditorisk skremmerefleks ved postnatal dag (PND) 60 hos hannavkom ved maternelle doser på 300 og 1000 mg/kg/døgn. En dose på 300 mg/kg/døgn gitt til rotter var forbundet med en plasmaeksponeringsverdi (AUC) for ceftolozan som var lavere enn AUC-verdien i plasma for ceftolozan ved høyeste anbefalte humane dose på 2 gram hver 8. time.

Peri/postnatal utvikling ble hemmet (reduisert vekt hos avkom, økt antall dødfødsler, økt mortalitet hos avkom) sammenfallende med maternell toksisitet etter intraperitoneal administrering av tazobaktam hos rotter.

Evalueringsstudier av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Evalueringsstudier av miljørisiko har vist at et av virkestoffene, ceftolozan, kan utgjøre en risiko for organismer i overflatevann (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Arginin
Sitronsyre, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist i 24 timer ved romtemperatur og i 4 dager ved 2 til 8 °C. Legemidlet er lysømfintlig og bør beskyttes mot lys hvis det ikke oppbevares i originalkartongen.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk. Dette vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass (klart type I-glass) med propp (brombutylgummi) og vippeforsegling.

Pakningsstørrelse på 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene er kun til engangsbruk.

Det skal brukes aseptisk teknikk ved tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning.

Tilberedning av doser

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: Hvert hetteglass rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning per hetteglass. Etter rekonstituering ristes hetteglasset forsiktig for å løse opp pulveret. Endelig volum er ca. 11,4 ml per hetteglass. Den følgende konsentrasjonen blir ca. 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan og 44 mg/ml tazobaktam) per hetteglass.

ADVARSEL: REKONSTITUERT OPPLØSNING ER IKKE BEREGNET TIL DIREKTE INJEKSJON.

Se pkt. 4.2 for anbefalte doseringsregimer for Zerbaxa basert på indikasjon og nyrefunksjon. Tilberedning for hver dose er vist nedenfor.

For tilberedning av dosen 2 g ceftolozan / 1 g tazobaktam: Trekk opp hele det rekonstituerte innholdet fra to hetteglass (ca. 11,4 ml per hetteglass) ved hjelp av en sprøyte og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 1,5 g ceftolozan / 0,75 g tazobaktam: Trekk opp hele det rekonstituerte innholdet fra ett hetteglass (ca. 11,4 ml per hetteglass) og 5,7 ml fra et annet hetteglass ved hjelp av en sprøyte og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobaktam: Trekk opp hele det rekonstituerte innholdet (ca. 11,4 ml) i hetteglasset ved hjelp av en sprøyte og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 500 mg ceftolozan / 250 mg tazobaktam: Trekk opp 5,7 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 300 mg ceftolozan / 150 mg tazobaktam: Trekk opp 3,5 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 250 mg ceftolozan / 125 mg tazobaktam: Trekk opp 2,9 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For tilberedning av dosen 100 mg ceftolozan / 50 mg tazobaktam: Trekk opp 1,2 ml av det rekonstituerte innholdet i hetteglasset og overfør det til en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Zerbaxa infusjonsvæske, oppløsning er klar og fargeløs til svakt gul.

Fargevariasjon innenfor dette området påvirker ikke legemidlets effekt.

Et av virkestoffene, ceftolozan, kan skade det akvatiske miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1032/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2015
Dato for siste fornyelse: 17. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

3. desember 2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.