

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder ceftolozansulfat svarende til 1 g ceftolozan og tazobactamnatrium svarende til 0,5 g tazobactam.

Efter rekonstitution med 10 ml diluent er det totale volumen af koncentratet i hætteglasset 11,4 ml. Koncentratet indeholder 88 mg/ml ceftolozan og 44 mg/ml tazobactam.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 10 mmol (230 mg) natrium.

Når pulveret er rekonstitueret med 10 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%), indeholder hætteglasset 11,5 mmol (265 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til gulligt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zerbaxa er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Komplexerede intraabdominale infektioner (se pkt. 4.4)
- Akut pyelonefritis
- Komplexerede urinvejsinfektioner (se pkt. 4.4)
- Hospitalserhvervet pneumoni (HAP: hospital-acquired pneumonia), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP: ventilator-associated pneumonia).

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Det anbefalede intravenøse dosisregime til patienter med kreatininclearance > 50 ml/min er vist for hver infektionstype i tabel 1.

**Tabel 1: Intravenøs Zerbaxadosis for hver infektionstype hos patienter med kreatininclearance > 50 ml/min**

| Infektionstype  | Dosis                               | Hyppighed       | Infusionstid | Behandlingsvarighed |
|---|-------------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| Kompliceret intraabdominal infektion*                                       | 1 g ceftolozan/<br>0,5 g tazobactam | Hver<br>8. time | 1 time       | 4-14 dage           |
| Kompliceret urinvejsinfektion<br>Akut pyelonefritis                         | 1 g ceftolozan/<br>0,5 g tazobactam | Hver<br>8. time | 1 time       | 7 dage              |
| Hospitalserhvervet pneumoni,<br>herunder respiratorassocieret<br>pneumoni** | 2 g ceftolozan/<br>1 g tazobactam   | Hver<br>8. time | 1 time       | 8-14 dage           |

\*Skal anvendes i kombination med metronidazol, når der er mistanke om anaerobe patogener.

\*\*Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod grampositive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

#### Særlige populationer

##### Ældre ( $\geq 65$ år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre på baggrund af alder alene (se pkt. 5.2).

##### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance [CrCl] > 50 ml/min) (se pkt. 5.2).

Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion og hos patienter i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet bør dosis justeres som anført i tabel 2 (se pkt. 5.1 og 6.6).

**Tabel 2: Anbefalede intravenøse doseringsregimer for Zerbaxa hos patienter med kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min**

| Estimeret CrCl (ml/min)*                   | Komplicerede intraabdominale infektioner, komplicerede urinvejsinfektioner og akut pyelonefritis**   | Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni**   |
|--|--|---|
| 30 til 50                                  | 500 mg ceftolozan/ 250 mg tazobactam intravenøst hver 8. time  | 1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobactam intravenøst hver 8. time   |
| 15 til 29                                  | 250 mg ceftolozan/ 125 mg tazobactam intravenøst hver 8. time  | 500 mg ceftolozan/ 250 mg tazobactam intravenøst hver 8. time   |
| I hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet | En enkelt støddosis på 500 mg ceftolozan/ 250 mg tazobactam, som efter 8 timer efterfølges af en vedligeholdelsesdosis på 100 mg ceftolozan/ 50 mg tazobactam, der administreres hver 8. time i den resterende del af behandlingstiden (på hæmodialysedage skal dosis administreres så tidligt som muligt, efter at hæmodialysen er afsluttet) | En enkelt støddosis på 1,5 g ceftolozan/ 0,75 g tazobactam som efter 8 timer efterfølges af en vedligeholdelsesdosis på 300 mg ceftolozan/ 150 mg tazobactam, der administreres hver 8. time i den resterende del af behandlingstiden (på hæmodialysedage skal dosis administreres så tidligt som muligt, efter at hæmodialysen er afsluttet) |

\*CrCl er estimeret ud fra Cockcrofts og Gaults formel.

\*\*Alle Zerbaxadoser administreres intravenøst over 1 time og anbefales til alle indikationer. Behandlingsvarighed bør følge anbefalingerne i tabel 1.

##### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

##### Pædiatrisk population

Ceftolozan/tazobactams sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Zerbaxa skal administreres som intravenøs infusion over 1 time for alle doser.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*  
Se pkt. 6.2 for uforlideligheder.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Overfølsomhed over for alle cefalosporin-antibiotika
- Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for alle andre typer beta-lactamantibiotika (f.eks. penicilliner eller carbapenemer).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) er mulige (se pkt. 4.3 og 4.8). Hvis der opstår svære allergiske reaktioner under behandlingen med ceftolozan/tazobactam, skal behandlingen seponeres, og hensigtsmæssige forholdsregler skal tages.

Patienter, der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for cefalosporiner, penicilliner eller andre beta-lactamantibiotika, kan også være overfølsomme over for ceftolozan/tazobactam.

Ceftolozan/tazobactam er kontraindiceret hos patienter med tidligere overfølsomhed over for ceftolozan, tazobactam eller cefalosporiner (se pkt. 4.3).

Ceftolozan/tazobactam er også kontraindiceret hos patienter med svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for alle andre typer beta-lactamantibiotika (f.eks. penicilliner eller carbapenemer) (se pkt. 4.3).

Ceftolozan/tazobactam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere overfølsomhedsreaktioner af enhver anden type over for penicilliner eller andre beta-lactam-antibiotika.

#### Virkning på nyrefunktionen

Der er set nedsat nyrefunktion hos patienter, der får ceftolozan/tazobactam.

#### Nedsat nyrefunktion

Ceftolozan/tazobactam-dosis bør justeres på baggrund af nyrefunktionen (se pkt. 4.2, tabel 2).

I kliniske studier af komplicerede intraabdominale infektioner og komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis, var virkningen af ceftolozan/tazobactam mindre hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion ved *baseline*. Patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* skal monitoreres hyppigt for ændringer i nyrefunktionen under behandlingen, og ceftolozan/tazobactam-dosis skal justeres efter behov.

### Begrænsninger i kliniske data

Immunkompromitterede patienter, patienter med svær neutropeni og patienter i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet blev udelukket fra kliniske studier.

#### *Komplicerede intraabdominale infektioner*

I et studie med patienter med komplicerede intraabdominale infektioner var den hyppigste diagnose perforeret appendicit eller periappendikulær absces (420/970 [43,3%] patienter), hvoraf 137/420 (32,6%) havde diffus peritonitis ved *baseline*. Ca. 82% af alle patienter i studiet havde en APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) score på <10 og 2,3% havde bakteræmi ved *baseline*. Hos de klinisk evaluerbare (CE) patienter var den kliniske helbredelsesprocent for ceftolozan/tazobactam 95,9% hos 293 patienter under 65 år og 87,8% hos 82 patienter i alderen 65 år eller derover.

#### *Komplicerede urinvejsinfektioner*

Kliniske effektdata hos patienter med kompliceret infektion i nedre urinveje er begrænsede. I et randomiseret aktivt-kontrolleret studie havde 18,2% (126/693) af de mikrobiologisk evaluerbare (ME) patienter kompliceret infektion i nedre urinveje, herunder 60/126 patienter, som blev behandlet med ceftolozan/tazobactam. En af disse 60 patienter havde bakteræmi ved *baseline*.

### *Clostridioides difficile*-associeret diarré

Antibakteriel-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret med ceftolozan/tazobactam (se pkt. 4.8). Sværhedsgraden af disse infektionstyper kan strække sig fra let til livstruende. Derfor er det vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af ceftolozan/tazobactam. I sådanne tilfælde skal seponering af behandlingen med ceftolozan/tazobactam og anvendelse af understøttende behandling samt administration af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* overvejes.

### Ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse af ceftolozan/tazobactam kan fremme overvæksten af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis superinfektioner opstår under eller efter behandling, skal passende forholdsregler tages.

Ceftolozan/tazobactam er ikke aktivt mod bakterier, der producerer beta-lactamase-enzymmer, som ikke hæmmes af tazobactam (se pkt. 5.1).

### Direkte antiglobulin test (Coombs test) serokonversion og potentiel risiko for hæmolytisk anæmi

Der kan udvikles en positiv direkte antiglobulin test (DAGT) under behandling med ceftolozan/tazobactam (se pkt. 4.8). I de kliniske studier var der ikke tegn på hæmolyse hos patienter, som udviklede en positiv DAGT under behandlingen.

### Natriumindhold

Ceftolozan/tazobactam indeholder 230 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 11,5% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Det rekonstituerede hætteglas med 10 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) indeholder 265 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 13,3% 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**

Der forventes ingen signifikante lægemiddelinteraktioner mellem ceftolozan/tazobactam og substrater for, inhibitorer og induktorer af CYP-isoenzymmer (CYP'er) baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier.

*In vitro*-studier påviste, at ceftolozan, tazobactam og M1-metabolitten af tazobactam ikke hæmmede CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 og ikke inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved terapeutiske plasmakoncentrationer.

Ceftolozan og tazobactam var ikke substrater for P-gp eller BCRP, og tazobactam var ikke substrat for OCT2 *in vitro* ved terapeutiske plasmakoncentrationer. *In vitro*-data indikerer, at ceftolozan ikke hæmmede P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K *in vitro* ved terapeutiske plasmakoncentrationer. *In vitro*-data indikerer, at hverken tazobactam eller tazobactammets metabolitten M1 hæmmer transportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP ved terapeutiske plasmakoncentrationer.

Tazobactam er et substrat for OAT1 og OAT3. Tazobactam hæmmede de humane transportører OAT1 og OAT3 med IC<sub>50</sub>-værdier på henholdsvis 118 og 147 mikrog/ml *in vitro*. Samtidig administration af ceftolozan/tazobactam og OAT1- og OAT3-substratet furosemid i et klinisk studie øgede ikke eksponeringen af furosemid i plasma signifikant (geometriske middelværdier på 0,83 og 0,87 for henholdsvis C<sub>max</sub> og AUC). Aktive stoffer, der hæmmer OAT1 eller OAT3 (f.eks. probenecid), kan dog øge koncentrationen af tazobactam i plasma.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ceftolozan/tazobactam til gravide kvinder. Tazobactam krydser placentabarrieren. Det er uvist, om ceftolozan krydser placentabarrieren.

Dyrestudier med tazobactam har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) uden evidens for teratogen virkning. Studier med ceftolozan hos mus og rotter har ikke vist tegn på reproduktionstoksicitet eller teratogenicitet. Ceftolozan administreret til rotter under drægtighed og diegivning var forbundet med en nedsættelse i responsen på pludselige høje lyde hos hanunger postnalt på dag (*postnatal day*, PND) 60 (se pkt. 5.3).

Zerbaxa bør kun anvendes under graviditet, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer de mulige risici for den gravide kvinde og fostret.

##### Amning

Det er ukendt, om ceftolozan og tazobactam udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Zerbaxa seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen studier af ceftolozans og tazobactams påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Fertilitetsstudier med rotter viste ingen påvirkning af fertilitet og parring efter intraperitoneal administration af tazobactam eller intravenøs administration af ceftolozan (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zerbaxa kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme efter administration af Zerbaxa (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Zerbaxa blev evalueret i komparatorkontrollerede kliniske fase 3-studier af komplicerede intraabdominale infektioner og komplicerede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis).

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 3\%$  i puljede fase-3 studier af komplicerede intraabdominale infektioner og komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis), der forekom hos de patienter, der fik Zerbaxa, var kvalme, hovedpine, obstipation, diarré og pyreksi, og sværhedsgraden var generelt let eller moderat.

Zerbaxa blev evalueret i et komparatorkontrolleret klinisk fase 3-studie af hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni.

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 5\%$  i et fase 3-studie af hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni), der forekom hos de patienter, der fik Zerbaxa, var diarré, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase, og sværhedsgraden var generelt let eller moderat.

### Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev identificeret under kliniske studier med Zerbaxa. Bivirkningerne er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres i henhold til følgende konvention: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) (se tabel 3).

**Tabel 3: Bivirkninger identificeret under kliniske studier med ceftolozan/tazobactam**

| Systemorganklasse                                       | Almindelig<br>( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  | Ikke almindelig<br>( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  |
|---|--|--|
| Infektioner og parasitære sygdomme                      | <i>Clostridioides difficile</i> -colitis <sup>2</sup>  | Candidiasis, inklusive orofaryngeal og vulvovaginal <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -colitis <sup>1</sup> , urinvejsinfektion (svampe) <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -infektion <sup>2</sup> |
| Blod og lymfesystem                                     | Trombocytose <sup>1</sup>  | Anæmi <sup>1</sup>   |
| Metabolisme og ernæring                                 | Hypokalæmi <sup>1</sup>  | Hyperglykæmi <sup>1</sup> , hypomagnesiæmi <sup>1</sup> , hypofosfatæmi <sup>1</sup>   |
| Psykiske forstyrrelser                                  | Insomni <sup>1</sup> , angst <sup>1</sup>  |  |
| Nervesystemet   | Hovedpine <sup>1</sup> , svimmelhed <sup>1</sup>   | Iskæmisk apopleksi <sup>1</sup>  |
| Hjerte  |  | Atrieflimren <sup>1</sup> , takykardi <sup>1</sup> , angina pectoris <sup>1</sup>  |
| Vaskulære sygdomme                                      | Hypotension <sup>1</sup>   | Flebitis <sup>1</sup> , venetrombose <sup>1</sup>  |
| Luftveje, thorax og mediastinum                         |  | Dyspnø <sup>1</sup>  |
| Mave-tarm-kanalen                                       | Kvalme <sup>1</sup> , diarré <sup>3</sup> , obstipation <sup>1</sup> , opkastning <sup>3</sup> , abdominalsmerter <sup>1</sup> | Gastritis <sup>1</sup> , udspilet abdomen <sup>1</sup> , dyspepsi <sup>1</sup> , flatulens <sup>1</sup> , paralytisk ileus <sup>1</sup>  |
| Hud og subkutane væv                                    | Udslæt <sup>1</sup>  | Urticaria <sup>1</sup>   |
| Nyrer og urinveje                                       |  | Nedsat nyrefunktion <sup>1</sup> , nyresvigt <sup>1</sup>  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi <sup>1</sup> , reaktioner på infusionsstedet <sup>1</sup>  |  |

| Systemorganklasse | Almindelig<br>( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )   | Ikke almindelig<br>( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  |
|-------------------|---|--|
| Undersøgelser     | Forhøjet alaninaminotransferase <sup>3</sup> , forhøjet aspartataminotransferase <sup>3</sup> , forhøjede transaminaser <sup>2</sup> , unormal leverfunktionstest <sup>2</sup> , forhøjet indhold af alkalisk fosfatase i blodet <sup>2</sup> , forhøjet gamma-glutamyltransferase <sup>2</sup> | Positiv Coombs test <sup>3</sup> , forhøjet gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) i serum <sup>1</sup> , forhøjet alkalisk fosfatase i serum <sup>1</sup> , positiv <i>Clostridioides difficile</i> -test <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Specifikt for indikationerne komplicerede intraabdominale infektioner, akut pyelonefritis og komplicerede urinvejsinfektioner behandlet med Zerbaxa (1 g / 0,5 g intravenøst hver 8. time) i op til 14 dage.

<sup>2</sup> Specifikt for indikationen hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni, behandlet med Zerbaxa (2 g / 1 g intravenøst hver 8. time) i op til 14 dage.

<sup>3</sup> Gælder for alle indikationer: komplicerede intraabdominale infektioner, akut pyelonefritis, komplicerede urinvejsinfektioner og hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Laboratorieværdier*

Udvikling af en positiv direkte Coombs test kan forekomme under behandling med Zerbaxa. Incidensen af serokonversion til en positiv direkte Coombs test var 0,2% hos patienter, der fik Zerbaxa, og 0% hos patienter, der fik komparator, i kliniske studier af komplicerede intraabdominale infektioner og komplicerede urinvejsinfektioner. Incidensen af serokonversion til en positiv direkte Coombs test var 31,2% hos patienter, der fik Zerbaxa, og 3,6% hos patienter, der fik meropenem, i kliniske studier af hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni. I kliniske studier var der ingen tegn på hæmolyse hos patienter, der udviklede en positiv direkte Coombs test i nogen af behandlingsgrupperne.

### 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 [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering af Zerbaxa. Den højeste enkeltdosis Zerbaxa anvendt i kliniske studier var 3 g / 1,5 g ceftolozan/tazobactam administreret til raske frivillige.

I tilfælde af overdosering skal Zerbaxa seponeres, og der skal gives generelt understøttende behandling. Zerbaxa kan fjernes ved hæmodialyse. Ca. 66% af ceftolozan, 56% af tazobactam og 51% af M1-metabolitterne fra tazobactam blev fjernet med dialyse.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre cephalosporiner og penemer, ATC-kode: J01DI54.

#### Virkningsmekanisme

Ceftolozan er et antimikrobielt middel, der tilhører cefalosporingruppen. Ceftolozan udviser baktericid aktivitet gennem binding til vigtige penicillin-bindende proteiner (PBPer), hvilket fører til, at den bakterielle cellevægsyntese hæmmes, og cellerne derefter dør.

Tazobactam er et beta-lactam, hvis struktur minder om penicillins. Det er en hæmmer af mange molekylære klasse A beta-lactamaser, herunder CTX-M-, SHV- og TEM-enzymmer. Se nedenfor.

#### Resistensmekanismer

Bakterielle resistensmekanismer over for ceftolozan/tazobactam omfatter:

- i. Produktion af beta-lactamaser, som kan hydrolysere ceftolozan, og som ikke hæmmes af tazobactam (se nedenfor)
- ii. Ændring af PBPerne

Tazobactam hæmmer ikke alle klasse A-enzymmer.

Desuden hæmmer tazobactam ikke følgende typer beta-lactamaser:

- i. AmpC-enzymmer (produceret af enterobakterier (Enterobacterales))
- ii. Serin-baserede carbapenemaser (fx *Klebsiella pneumoniae* carbapenemaser [KPCer])
- iii. Metallo-beta-lactamaser (fx New Delhi metallo-beta-lactamase [NDM])
- iv. Ambler klasse D beta-lactamaser (OXA-carbapenemaser).

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

For ceftolozan har den tid, som ceftolozans plasmakoncentration overstiger mindste hæmmende koncentration for den inficerende organisme, vist sig at være den bedste indikator for virkningen i infektionsmodeller hos dyr.

For tazobactam var det farmakodynamiske indeks associeret med virkning fastslået til at være den procentdel af dosisintervallet, hvor tazobactams plasmakoncentration overstiger en grænseværdi (%T > grænseværdi). Tiden over en grænsekonzentration har vist sig at være den parameter, der bedst forudsiger tazobactams virkning i non-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

## Grænseværdier ved følsomhedstest

Grænseværdierne for den mindste hæmmende koncentration, fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), er som følger:

| Patogen              | Infektionstype   | Mindste hæmmende koncentration (mg/l) |           |
|----------------------|--|---------------------------------------|-----------|
|                      |  | Følsom                                | Resistent |
| Enterobakterier      | Komplicerede intraabdominale infektioner*<br>Komplicerede urinvejsinfektioner*<br>Akut pyelonefritis*<br>Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni** | ≤ 2                                   | > 2       |
| <i>P. aeruginosa</i> | Komplicerede intraabdominale infektioner*<br>Komplicerede urinvejsinfektioner*<br>Akut pyelonefritis*<br>Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni** | ≤ 4                                   | > 4       |
| <i>H. influenzae</i> | Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni**  | ≤ 0,5                                 | > 0,5     |

\*Baseret på 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam intravenøst hver 8. time.

\*\*Baseret på 2 g ceftolozan / 1 g tazobactam intravenøst hver 8. time.

## Klinisk virkning på specifikke patogener

Virkning er påvist i kliniske studier mod de patogener anført under hver indikation, der var følsomme over for Zerbaxa *in vitro*:

### ***Komplicerede intraabdominale infektioner***

#### Gramnegative bakterier

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Grampositive bakterier

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

### ***Komplicerede urinvejsinfektioner, herunder pyelonefritis***

#### Gramnegative bakterier

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

## ***Hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni***

### Gramnegative bakterier

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Klinisk virkning mod nedenstående patogener er ikke fastlagt. Dog tyder *in vitro*-studier på følsomhed over for Zerbaxa ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro*-data indikerer, at følgende arter ikke er følsomme over for ceftolozan/tazobactam:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zerbaxa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved kompliceret intraabdominal infektion, kompliceret urinvejsinfektion og hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

$C_{max}$  og AUC for ceftolozan/tazobactam forøges omtrent proportionalt med dosis inden for ceftolozans enkeltdosisinterval på 250 mg til 3 g og tazobactams enkeltdosisinterval på 500 mg til 1,5 g. Der sås ingen væsentlig akkumulering af ceftolozan/tazobactam efter flere intravenøse infusioner af 1 times varighed med 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobactam eller 2 g / 1 g ceftolozan/tazobactam administreret hver 8. time i op til 10 dage hos raske voksne med normal nyrefunktion. Halveringstiden for elimination ( $t_{1/2}$ ) af ceftolozan eller tazobactam er uafhængig af dosis.

### Fordeling

Bindingen af ceftolozan og tazobactam til humane plasmaproteiner er lav (henholdsvis ca. 16% til 21% og 30%). Ceftolozan/tazobactams gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady-state* (variationskoefficient CV%) hos raske voksne mænd (n=51) efter en enkelt intravenøs dosis på 1 g / 0,5 g var 13,5 l (21%) og 18,2 l (25%) for henholdsvis ceftolozan og tazobactam, hvilket svarer til den ekstracellulære væskevolumen.

Efter intravenøs infusion af 1 times varighed med 2 g / 1 g ceftolozan/tazobactam eller justeret i forhold til nyrefunktionen hver 8. time hos respirator-patienter med bekræftet eller mistænkt pneumoni (N=22) var koncentrationerne af ceftolozan og tazobactam i lungevæsken (*epithelial lining fluid* – ELF) højere end henholdsvis 8 mikrog/ml og 1 mikrog/ml, over 100% af doseringsintervallet. De gennemsnitlige AUC-ratioer mellem ELF og plasma for frit ceftolozan og tazobactam var henholdsvis ca. 50% og 62% og er sammenlignelige med ratioerne hos raske forsøgspersoner (henholdsvis ca. 61% og 63%), der fik 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobactam.

## Biotransformation

Ceftolozan udskilles uændret i urinen og synes således ikke at blive metaboliseret i nogen mærkbar udstrækning. Tazobactams beta-lactam-ring hydrolyseres, så den danner den farmakologisk inaktive tazobactammetabolit M1.

## Elimination

Ceftolozan, tazobactam og tazobactammetabolitten M1 elimineres via nyrerne. Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 1 g / 0,5 g ceftolozan/tazobactam til raske voksne mænd blev mere end 95% af ceftolozanet udskilt uændret i urinen. Over 80% af tazobactam blev udskilt uændret, mens den resterende mængde blev udskilt som tazobactam M1-metabolit. Efter en enkelt dosis ceftolozan/tazobactam svarede ceftolozans renale clearance (3,41 - 6,69 l/t) til plasmaclearance (4,10 - 6,73 l/t) og til den glomerulære filtrationsrate for den ubundne fraktion, hvilket tyder på, at ceftolozan udskilles af nyren via glomerulær filtration.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination for ceftolozan og tazobactam hos raske voksne med normal nyrefunktion er henholdsvis ca. 3 timer og 1 time.

## Linearitet/non-linearitet

$C_{max}$  og AUC for ceftolozan/tazobactam stiger proportionalt med dosis. Ceftolozan/tazobactams plasmaniveau stiger ikke mærkbart efter flere intravenøse infusioner med op til 2,0 g / 1,0 g administreret hver 8. time i op til 10 dage hos raske voksne med normal nyrefunktion. Halveringstiden for elimination ( $t_{1/2}$ ) af ceftolozan er uafhængig af dosis.

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

Ceftolozan/tazobactam og tazobactammetabolitten M1 udskilles via nyrerne.

Det normaliserede geometriske gennemsnit for ceftolozandosens AUC steg op til 1,26 gange, 2,5 gange og 5 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Det normaliserede geometriske gennemsnit for tazobactamdosisens AUC steg op til henholdsvis ca. 1,3 gange, 2 gange og 4 gange. For at bevare den samme systemiske eksponering som ved normal nyrefunktion er dosisjustering påkrævet (se pkt. 4.2).

Hos forsøgspersoner i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet fjernes ca. to tredjedele af ceftolozan/tazobactam-dosen ved hæmodialyse. Den anbefalede dosis hos patienter med komplicerede intraabdominale infektioner, komplicerede urinvejsinfektioner og akut pyelonefritis i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet er en enkelt støddosis på 500 mg / 250 mg ceftolozan/tazobactam efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 100 mg / 50 mg ceftolozan/tazobactam, administreret hver 8. time i den resterende behandlingsperiode. Den anbefalede dosis hos forsøgspersoner med hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni, i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet er en enkelt støddosis på 1,5 g / 0,75 g ceftolozan/tazobactam efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 300 mg / 150 mg ceftolozan/tazobactam, administreret hver 8. time i den resterende behandlingsperiode. Ved hæmodialyse skal dosen administreres umiddelbart efter, at dialysen er afsluttet (se pkt. 4.2).

#### *Forøget renal clearance (Augmented renal clearance)*

Efter en enkelt intravenøs infusion af 1 times varighed med 2 g / 1 g ceftolozan/tazobactam til kritisk syge patienter med kreatininclearance (CrCL) højere end eller lig med 180 ml/min (N=10) var den gennemsnitlige terminale halveringstid for ceftolozan og tazobactam henholdsvis 2,6 timer og 1,5 timer. Koncentrationen af frit ceftolozan i plasma var højere end 8 mikrog/ml over 70% i en periode på 8 timer; koncentrationen af frit tazobactam var højere end 1 mikrog/ml over 60% i en periode på 8 timer. Dosisjustering af ceftolozan/tazobactam anbefales ikke for patienter med hospitalserhvervet pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni og forøget renal clearance.

#### *Nedsat leverfunktion*

Da ceftolozan/tazobactam ikke metaboliseres i leveren, forventes ceftolozan/tazobactams systemiske clearance ikke at blive påvirket af nedsat leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### *Ældre*

I en populationsfarmakokinetisk analyse af ceftolozan/tazobactam sås ingen klinisk relevante forskelle i eksponeringen i forhold til alder. Dosisjustering af ceftolozan/tazobactam anbefales ikke alene på baggrund af alder.

#### *Pædiatriske patienter*

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

#### *Køn*

I en populationsfarmakokinetisk analyse af ceftolozan/tazobactam sås ingen klinisk relevante forskelle i AUC for ceftolozan og tazobactam. Dosisjustering anbefales ikke på baggrund af køn.

#### *Etnicitet*

I en populationsfarmakokinetisk analyse af ceftolozan/tazobactam sås ingen klinisk relevante forskelle i ceftolozan/tazobactams AUC hos kaukasere sammenlignet med andre etniske afstamminger. Dosisjustering anbefales ikke på baggrund af race.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført med ceftolozan/tazobactam.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante: Ceftolozan administreret i rotter under drægtighed og diegivning var associeret med et fald i respons på pludselige høje lyde hos hanunger postnalt på dag (*postnatal day*, PND) 60 ved doser på 300 og 1.000 mg/kg/dag administreret i moderdyrene. En dosis på 300 mg/kg/dag i rotter var associeret med en eksponering for ceftolozan i plasma (AUC) med en værdi, der var lavere end ceftolozans AUC-værdi i plasma ved den højeste anbefalede dosis hos mennesker på 2 gram hver 8. time.

Peri-/postnatal udvikling var nedsat (nedsat vægt hos ungerne, stigning i dødfødsler, stigning i ungerens dødelighed) svarende til maternal toksicitet efter intraperitoneal administration af tazobactam i rotter.

## Miljøriskovurdering

Miljøriskovurderingsstudier har vist, at et af de aktive stoffer, ceftolozan, kan udgøre en risiko for organismer i overfladevand (se pkt. 6.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Arginin  
Citronsyre, vandfri

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter rekonstitution og fortynding er der påvist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i 24 timer ved stuetemperatur eller i 4 dage ved 2 °C til 8 °C. Lægemidlet er lysfølsomt og skal beskyttes mod lys, hvis det ikke opbevares i den originale karton.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 ml hætteglas (type I, klart glas) med prop (brombutylgummi) og en flip off-hætte som forsegling.

Pakningsstørrelse med 10 hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Aseptisk teknik skal følges ved fremstilling af infusionsopløsningen.

## Fremstilling af dosis

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, rekonstitueres med 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning pr. hætteglas; efter rekonstitution omrystes hætteglasset forsigtigt for at opløse pulveret. Det endelige

volumen er ca. 11,4 ml pr. hætteglas, og koncentrationen er ca. 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan og 44 mg/ml tazobactam) pr. hætteglas.

**FORSIGTIG: DEN REKONSTITUEREREDE OPLØSNING ER IKKE TIL DIREKTE INJEKTION.**

Se pkt. 4.2 for oplysninger om anbefalede dosisregimer for Zerbaxa baseret på indikation og nyrefunktion. Fremstillingsmetoden for hver dosis er vist nedenfor.

Til fremstilling af dosen på 2 g ceftolozan / 1 g tazobactam: Træk hele indholdet fra 2 rekonstituerede hætteglas (ca. 11,4 ml pr. hætteglas) op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 1,5 g ceftolozan / 0,75 g tazobactam: Træk hele indholdet fra 1 rekonstitueret hætteglas (ca. 11,4 ml) og 5,7 ml fra et andet rekonstitueret hætteglas op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam: Træk hele indholdet (ca. 11,4 ml) af det rekonstituerede hætteglas op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 500 mg ceftolozan / 250 mg tazobactam: Træk 5,7 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 300 mg ceftolozan / 150 mg tazobactam: Træk 3,5 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 250 mg ceftolozan / 125 mg tazobactam: Træk 2,9 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 100 mg ceftolozan / 50 mg tazobactam: Træk 1,2 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Zerbaxa infusionsvæske, opløsning, er klar og farveløs til svagt gul.

Farvevariationer inden for disse grænser påvirker ikke lægemidlets styrke.

Et af de aktive stoffer, ceftolozan, kan have skadelig effekt, hvis det udledes i vandmiljøet (se pkt. 5.3). Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1032/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2015

Dato for seneste fornyelse: 17. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont Ferrand Cedex 9  
Frankrig

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ceftolozan/tazobactam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder ceftolozansulfat svarende til 1 g ceftolozan og tazobactamnatrium svarende til 0,5 g tazobactam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, arginin, citronsyre; vandfri

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
10 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1032/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver til koncentrat  
ceftolozan/tazobactam

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Til i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning ceftolozan/tazobactam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zerbaxa
3. Sådan får du Zerbaxa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Zerbaxa er et lægemiddel til behandling af en række bakterieinfektioner. Det indeholder to aktive stoffer:

- ceftolozan, et antibiotikum som tilhører gruppen "cefalosporiner", og som kan dræbe visse bakterier, der medfører infektion.
- tazobactam, som blokerer virkningen af visse enzymer, der kaldes "beta-lactamasehæmmere". Disse enzymer kan gøre bakterier resistente over for ceftolozan ved at nedbryde det antibiotiske lægemiddel, før det kan virke. Ved at blokere enzymernes virkning, kan tazobactam gøre ceftolozan mere effektivt til at dræbe bakterier.

Zerbaxa anvendes hos voksne til at behandle komplicerede infektioner i maven, nyrerne og urinvejene samt en infektion i lungerne kaldet "pneumoni" (lungebetændelse).

#### 2. Det skal du vide, før du får Zerbaxa

##### Du må ikke få Zerbaxa

- hvis du er allergisk over for ceftolozan, tazobactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zerbaxa (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for medicin, der kaldes "cefalosporiner".
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion (fx alvorlig hudafskalning, hævelse af ansigt, hænder, fødder, læber, tunge eller svælg, eller besvær med at synke eller trække vejret) over for visse andre antibiotika (fx penicilliner eller carbapenemer).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Zerbaxa, hvis du ved, du er eller tidligere har været, allergisk over for cefalosporiner, penicillin eller andre antibiotika.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får diarré, mens du får Zerbaxa.

Infektioner forårsaget af bakterier, som ikke er følsomme over for Zerbaxa, eller som er forårsaget af en svamp, kan forekomme under eller efter behandling med Zerbaxa. Kontakt lægen, hvis du tror, du kan have en anden infektion.

Behandling med Zerbaxa kan nogle gange medføre dannelse af antistoffer, som reagerer med de røde blodlegemer. Hvis du har fået at vide, at du har en unormal blodprøve (en såkaldt Coombs test), skal du fortælle lægen, at du får eller for nylig har fået Zerbaxa.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 18 år, da der ikke er nok information om anvendelse hos denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Zerbaxa**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Nogle lægemidler kan påvirke ceftolozan og tazobactam og omvendt, herunder:

- Probenecid (et lægemiddel mod podagra). Dette kan øge den tid, det tager for tazobactam at komme ud af kroppen.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får Zerbaxa. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt du skal have Zerbaxa under graviditeten.

Hvis du ammer, vil din læge rådgive dig om, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller stoppe med eller undgå behandling med Zerbaxa under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandlingen for dig.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Zerbaxa kan forårsage svimmelhed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Zerbaxa indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 230 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til 11,5% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Det rekonstituerede hætteglas med 10 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) indeholder 265 mg natrium i hvert hætteglas. Dette svarer til 13,3% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan får du Zerbaxa**

Din læge eller andet sundhedspersonale vil give dig dette lægemiddel ind i en blodåre som infusion (et drop), der varer en time. Hvor stor en dosis, du får af lægemidlet, afhænger af, om du har nyreproblemer eller ej.

### Voksne

Dosis afhænger af den type infektion, du har, og hvor i kroppen infektionen befinder sig, samt af hvor alvorlig infektionen er. Lægen vil beslutte, hvilken dosis du skal have.

Den anbefalede dosis Zerbaxa er 1 g ceftolozan og 0,5 g tazobactam eller 2 g ceftolozan og 1 g tazobactam hver 8. time, som gives i en af dine blodårer (direkte ind i blodet).

Behandling med Zerbaxa varer normalt mellem 4 og 14 dage, afhængigt af infektionens sværhedsgrad, hvor infektionen er, og hvordan din krop reagerer på behandlingen.

#### Patienter med nyreproblemer

Din læge kan være nødt til at nedsætte Zerbaxadosen eller beslutte, hvor ofte du skal have Zerbaxa. Din læge vil måske også gerne tage en blodprøve for at være sikker på, at du får den rigtige dosis, især hvis du skal tage dette lægemiddel i lang tid.

#### **Hvis du har fået for meget Zerbaxa**

Da lægemidlet gives af en læge eller andet sundhedspersonale, er det meget usandsynligt, at du vil få for meget Zerbaxa. Men hvis du er bekymret, skal du straks lade lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet vide det.

#### **Hvis du holder op med at få Zerbaxa**

Hvis du tror, at du mangler af få en dosis Zerbaxa, skal du straks sige det til din læge eller andet sundhedspersonale.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Kontakt straks lægen, hvis du får disse symptomer, da du kan have brug for akut lægehjælp:**

- Pludselig hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge; alvorligt udslæt; og problemer med at synke eller trække vejret. Disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi) og kan være livstruende.
- Diarré som bliver alvorlig, eller som ikke går væk, eller blod eller slim i afføringen under eller efter behandling med Zerbaxa. I denne situation må du ikke tage medicin, der stopper eller hæmmer afføringen.

#### Patienter i behandling for komplicerede infektioner i maven, nyrerne og urinvejene

**Almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

Hovedpine, mavesmerter (mavepine), forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning, stigning i leverenzymen (fra blodprøver), udslæt, feber (forhøjet temperatur), fald i blodtrykket, fald i kalium (fra blodprøver), stigning i antallet af visse typer blodceller kendt som blodplader, svimmelhed, angst, søvnbesvær, reaktioner på infusionsstedet.

**Ikke almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

Inflammation (en betændelseslignende reaktion) i tyktarmen på grund af bakterien *C. difficile*, inflammation i maven, oppustet og udspilet mave, fordøjelsesbesvær, usædvanlig meget luft i maven eller tarmen, tilstopning af tarmen, gærsvampeinfektion i munden (trøske), gærsvampeinfektion i kønsdelene hos kvinder, svampeinfektion i urinvejene, forhøjet blodsukker (glucose) (fra blodprøver), nedsat indhold af magnesium (fra blodprøver), nedsat indhold af fosfat (fra blodprøver), iskæmisk slagtilfælde (slagtilfælde forårsaget af nedsat blodgennemstrømning i hjernen), irritation eller inflammation i en vene ved injektionsstedet, venetrombose (blodprop i en vene), lavt antal røde blodlegemer, atrieflimren (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme), hurtig hjerterytme (puls), hjertekrampe (angina pectoris - brystmerter eller en knugende, trykkende smerte eller en sammensnørende fornemmelse i brystet), kløende udslæt eller hævelse i huden, nældefeber, positiv Coombs test (en blodprøve, der tester for antistoffer, som bekæmper dine røde blodlegemer), nyreproblemer, nyresygdom, kortåndethed.

#### Patienter i behandling for en infektion i lungerne kaldet "pneumoni" (lungebetændelse)

**Almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

Inflammation (en betændelseslignende reaktion) i tyktarmen på grund af bakterien *C. difficile*, diarré, opkastning, stigning i leverenzymen (fra blodprøver).

**Ikke almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

Infektion på grund af bakterien *C. difficile*, positiv *C. difficile*-test (fra afføringsprøve), positiv Coombs test (en blodprøve, der tester for antistoffer, som bekæmper dine røde blodlegemer).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hætteglas inden åbning: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toiletet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Zerbaxa indeholder:**

- Aktive stoffer: ceftolozan og tazobactam.
- Hvert hætteglas indeholder ceftolozansulfat svarende til 1 g ceftolozan og tazobactamnatrium svarende til 0,5 g tazobactam. Til doser over 1 g ceftolozan og 0,5 g tazobactam skal der anvendes to hætteglas.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, arginin og citronsyre, vandfri.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zerbaxa er et hvidt til svagt gult pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat), der leveres i et hætteglas.

Zerbaxa findes i pakninger med 20 ml hætteglas af klart glas, type I, med prop (brombutylgummi) og en flip off-hætte som forsegling.

Pakningsstørrelse med 10 hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont Ferrand Cedex 9  
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@msd.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

**Fremstilling af opløsninger**

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Aseptisk teknik skal følges ved fremstilling af infusionsopløsningen.

**Fremstilling af dosis**

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, rekonstitueres med 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning pr. hætteglas; efter rekonstitution omrystes hætteglasset forsigtigt for at opløse pulveret. Det endelige volumen er ca. 11,4 ml pr. hætteglas, og koncentrationen er ca. 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan og 44 mg/ml tazobactam) pr. hætteglas.

FORSIGTIG: DEN REKONSTITUEREREDE OPLØSNING ER IKKE TIL DIREKTE INJEKTION.

Se pkt. 4.2 i produktresuméet for oplysninger om anbefalede dosisregimer for Zerbaxa baseret på indikation og nyrefunktion. Fremstillingsmetoden for hver dosis er vist nedenfor.

Til fremstilling af dosen på 2 g ceftolozan / 1 g tazobactam: Træk hele indholdet fra 2 rekonstituerede hætteglas (ca. 11,4 ml pr. hætteglas) op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 1,5 g ceftolozan / 0,75 g tazobactam: Træk hele indholdet fra 1 rekonstitueret hætteglas (ca. 11,4 ml) og 5,7 ml fra et andet rekonstitueret hætteglas op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam: Træk hele indholdet (ca. 11,4 ml) af det rekonstituerede hætteglas op med en sprøjte, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 500 mg ceftolozan / 250 mg tazobactam: Træk 5,7 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 300 mg ceftolozan / 150 mg tazobactam: Træk 3,5 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 250 mg ceftolozan / 125 mg tazobactam: Træk 2,9 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Til fremstilling af dosen på 100 mg ceftolozan / 50 mg tazobactam: Træk 1,2 ml af indholdet op af det rekonstituerede hætteglas, og tilsæt det til en infusionspose, der indeholder 100 ml 0,9% natriumchloridinjektionsvæske (normal saltvandsopløsning) eller 5% glucoseinjektionsvæske.

Zerbaxa infusionsvæske, opløsning, er klar og farveløs til svagt gul.

Farvevariationer inden for disse grænser påvirker ikke lægemidlets styrke.

Efter rekonstitution og fortynding er der påvist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i 24 timer ved stuetemperatur eller i 4 dage ved 2 °C til 8 °C. Lægemidlet er lysfølsomt og skal beskyttes mod lys, hvis det ikke opbevares i den originale karton.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes umiddelbart efter rekonstitution. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og –forhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**Et af de aktive stoffer, ceftolozan, kan have skadelig effekt, hvis det udledes i vandmiljøet. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.**