

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zerbaxa 1 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää keftolotsaanisulfaattia, joka vastaa 1 g:aa keftolotsaania, ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g:aa tatsobaktaamia.

Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan laimenninta, lioksen kokonaistilavuus injektiopullossa on 11,4 ml, joka sisältää keftolotsaania 88 mg/ml ja tatsobaktaamia 44 mg/ml.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 10 mmol (230 mg) natriumia.

Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, näin saatu liuos sisältää 11,5 mmol (265 mg) natriumia injektiopulloa kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zerbaxa on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot (ks. kohta 4.4)
- akuutti pyelonefriitti
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4).

Zerbaxa on tarkoitettu myös seuraavan infektion hoitoon aikuisille (vähintään 18-vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.1):

- sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset tulee ottaa huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositteluna laskimoon annettava annos aikuisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min, on esitetty infektiotyypin mukaan taulukossa 1.

**Taulukko 1: Laskimoon annettava Zerbaxa-annos infektiotyypin mukaan aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma\* on > 50 ml/min**

Infektiotyyppi	Annos	Annostiheys	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio**	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	4–14 vrk
Komplisoitunut virtsatieinfektio Akuutti pyelonefriitti	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	7 vrk
Sairaalakeuhkokuume, hengityslaitehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien***	2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	8–14 vrk

\*Kreatiniinipuhdistuma lasketaan Cockcroft-Gaultin kaavalla.

\*\*Käytettävä yhdessä metronidatsolin kanssa, jos anaerobisia taudinaiheuttajia epäillään.

\*\*\*Käytettävä yhdessä grampositiivisiin taudinaiheuttajiin tehoavan bakteerilääkkeen kanssa, jos taudinaiheuttajien tiedetään tai epäillään vaikuttavan infektioprosessiin.

Suosittelu laskimoon annettava annos pediatriisille potilaille, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on esitetty infektiotyypin mukaan taulukossa 2.

**Taulukko 2: Laskimoon annettava Zerbaxa-annos infektiotyypin mukaan pediatriisilla potilailla (syntymästä\* alle 18 vuoden ikään), joiden eGFR\*\* on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Infektiotyyppi	Annos	Annostiheys	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio***	20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia, enimmäisannos 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia****	8 tunnin välein	1 tunti	5–14 vrk*****
Komplisoitunut virtsatieinfektio Akuutti pyelonefriitti	20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia, enimmäisannos 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia****	8 tunnin välein	1 tunti	7–14 vrk*****

\*Määritelmä: gestatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut ≥ 7 vrk.

\*\*eGFR lasketaan Bedside Schwartz -kaavalla.

\*\*\*Käytettävä yhdessä metronidatsolin kanssa, jos anaerobisia taudinaiheuttajia epäillään.

\*\*\*\*Hoidettaessa lapsia, joiden paino on > 50 kg, enimmäisannosta (1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia) ei saa ylittää.

\*\*\*\*\*Hoidon esitettyyn kokonaiskestoön voi kuulua laskimoon annettavaa Zerbaxa-valmistetta ja sen jälkeen asianmukaista hoitoa suun kautta.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen pelkästään iän perusteella (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievä munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min) ei vaadi annoksen säätämistä (ks. kohta 5.2).

Jos aikuisella potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, annosta tulee säätää taulukon 3 mukaisesti (ks. kohdat 5.1 ja 6.6).

**Taulukko 3: Suositellut laskimoon annettavan Zerbaxa-valmisteen annokset aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma\* on  $\leq 50$  ml/min**

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)*	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti pyelonefriitti**	Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**
30–50	500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein
15–29	250 mg keftolotsaania / 125 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein	500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein
Hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus	Yksi 500 mg:n keftolotsaani / 250 mg:n tatsobaktaami -kyllästysannos, ja sen jälkeen 8 tunnin kuluttua 100 mg:n keftolotsaani / 50 mg:n tatsobaktaami -ylläpitoannos, jonka antamista jatketaan 8 tunnin välein hoitojakson loppuun asti (hemodialyysipäivinä annos tulee antaa mahdollisimman pian hemodialyysin päättymisen jälkeen)	Yksi 1,5 g:n keftolotsaani / 0,75 g:n tatsobaktaami -kyllästysannos, ja sen jälkeen 8 tunnin kuluttua 300 mg:n keftolotsaani / 150 mg:n tatsobaktaami -ylläpitoannos, jonka antamista jatketaan 8 tunnin välein hoitojakson loppuun asti (hemodialyysipäivinä annos tulee antaa mahdollisimman pian hemodialyysin päättymisen jälkeen)

\*Kreatiniinipuhdistuma lasketaan Cockcroft-Gaultin kaavalla.

\*\*Kaikki Zerbaxa-annokset annetaan laskimoon 1 tunnin infuusiona, ja samoja annoksia suositellaan kaikkiin käyttöaiheisiin. Hoidon keston on oltava taulukon 1 suositusten mukainen.

Tiedot eivät riitä annoksen suosittelemiseen pediatriisille potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $eGFR \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen säätämistä (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriiset potilaat*

Keftolotsaani/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten sairaalakeuhkokuumeeseen hoidossa, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, ei ole vielä varmistettu.

#### Antotapa

Kaikki Zerbaxa-annokset annetaan infuusiona laskimoon yhden tunnin aikana.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Katso kohdasta 6.2 yhteensopimattomuudet.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys kefalosporiineihin kuuluvalle bakteerilääkkeelle
- Voimakas yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jollekin toisentyypiselle beetalaktaamirakenteiselle bakteerilääkkeelle (esim. penisilliinit tai karbapeneemit).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyysreaktiot

Vakavat, joskus kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot (anafylaktiset reaktiot) ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos potilas saa vaikean allergisen reaktion keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava ja annettava asianmukaista hoitoa.

Potilaat, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä kefalosporiineille, penisilliineille tai muille beetalaktaamirakenteisille bakteerilääkkeille, saattavat olla yliherkkiä myös keftolotsaani/tatsobaktaamille.

Keftolotsaani/tatsobaktaamin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on esiintynyt yliherkkyyttä keftolotsaanille, tatsobaktaamille tai kefalosporiineille (ks. kohta 4.3).

Keftolotsaani/tatsobaktaami on vasta-aiheinen myös, jos potilas on voimakkaasti yliherkkä (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jollekin toisentyypiselle beetalaktaamirakenteiselle bakteerilääkkeelle (esim. penisilliinit tai karbapeneemit) (ks. kohta 4.3).

Keftolotsaani/tatsobaktaamia on käytettävä varoen, jos potilas on saanut muita yliherkkyysreaktioita penisilliineistä tai muista beetalaktaamirakenteisista bakteerilääkkeistä.

#### Vaikutus munuaisten toimintaan

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on havaittu aikuisilla potilailla, jotka ovat saaneet keftolotsaani/tatsobaktaamia.

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Keftolotsaani/tatsobaktaamin annos on säädettävä munuaisten toimintakyvyn mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 3).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, keftolotsaani/tatsobaktaamin teho oli heikompi aikuisilla potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kuin aikuisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai vain lievästi heikentynyt lähtötilanteessa.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt hoitoa aloitettaessa, mahdollisia munuaistoiminnan muutoksia on seurattava tiheästi hoidon aikana ja säädettävä keftolotsaani/tatsobaktaamin annosta tarpeen mukaan.

#### Kliinisten tietojen rajallisuus

Potilaat, joilla oli immuunivaje, potilaat, joilla oli vaikea neutropenia ja loppuvaiheen munuaissairauden vuoksi hemodialyysissä olevat potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

#### *Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot*

Tutkimuksessa, jossa aikuisilla potilailla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita, yleisin diagnoosi oli umpilisäkkeen puhkeaminen tai umpilisäkkeen vieruspaise (420/970 potilaalla [43,3 %]). Näistä 420 potilaasta 137:llä (32,6 %) oli diffuusi peritoniitti lähtötilanteessa. Noin 82 prosentilla

kaikista tutkimukseen osallistuneista potilaista APACHE II pistearvo (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) oli < 10, ja 2,3 prosentilla potilaista oli bakteremia lähtötilanteessa. Kliinisesti arvioitavissa olleiden keftolotsaani/tatsobaktaamia saaneiden potilaiden osalta kliininen paranemisosuus oli alle 65-vuotiaiden (293 potilasta) ryhmässä 95,9 % ja 65 vuotta täyttäneiden (82 potilasta) ryhmässä 87,8 %.

#### *Komplisoituneet virtsateiden infektiot*

Tehoa koskevat kliiniset tiedot komplisoitunutta alempien virtsateiden infektiota sairastavista aikuisista potilaista ovat vähäisiä. Vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä satunnaistetuissa vertailututkimuksissa mikrobiologisesti arvioiduista potilaista 18,2 prosentilla (126/693) oli komplisoitunut alempien virtsateiden infektio, ja näistä 126 potilaasta 60 sai keftolotsaani/tatsobaktaamihoitoa. Yhdellä näistä 60 potilaasta oli bakteremia lähtötilanteessa.

#### Clostridioides difficilen aiheuttama ripuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu keftolotsaani/tatsobaktaamin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Tämänäyttävien infektioiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on siksi tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana tai sen jälkeen. Kyseisessä tilanteessa on harkittava keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon lopettamista sekä elintoimintoja tukevaa hoitoa yhdistettynä spesifiseen *Clostridioides difficile* -infektion hoitoon.

#### Resistentit mikro-organismit

Keftolotsaani/tatsobaktaamin käyttö voi aiheuttaa resistenttien mikro-organismien ylikasvua. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu superinfektio, on ryhdyttävä tarpeellisiin toimiin.

Keftolotsaani/tatsobaktaami ei tehoa bakteereihin, jotka tuottavat beetalaktamaasientsyymejä, jotka pystyvät hajottamaan keftolotsaania ja joiden toimintaa valmisteen sisältämä tatsobaktaami ei estä (ks. kohta 5.1).

#### Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin koe) serokonversio ja mahdollinen hemolyyttisen anemian vaara

Keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana voi suorassa antiglobuliinikokeessa ilmetä positiivinen tulos (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu hemolyysejä potilailla, joilla hoidon aikana ilmeni positiivinen tulos suorassa antiglobuliinikokeessa.

#### Natriumpitoisuus

Keftolotsaani/tatsobaktaami-valmiste sisältää 230 mg natriumia per injektio-pullo. Tämä vastaa 11,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä (injektio-esteisiin käytettävää keittosuolaliuosta), näin saatu liuos sisältää 265 mg natriumia per injektio-pullo. Tämä vastaa 13,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Keftolotsaani/tatsobaktaamilla ei odoteta olevan merkittäviä yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien (CYP) substraattien, estäjien eikä indusoiden kanssa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten perusteella.

*In vitro*-tutkimukset osoittivat, etteivät keftolotsaani, tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti estäneet CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eivätkä indusoineet CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa.

Keftolotsaani ja tatsobaktaami eivät olleet P-gp:n eivätkä BCRP:n substraatteja eikä tatsobaktaami ollut OCT2:n substraatti terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa *in vitro*. *In vitro* -tietojen perusteella keftolotsaani ei estä P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, MRP-, BSEP-, OAT1-, OAT3-, MATE1- eikä MATE2-K-kuljettajaproteiineja terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa. *In vitro* -tietojen perusteella tatsobaktaami tai sen M1-metaboliitti eivät kumpikaan estä P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- ja BSEP-kuljettajaproteiineja terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa.

Tatsobaktaami on OAT1:n ja OAT3:n substraatti. Tatsobaktaami esti ihmisen OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiineja *in vitro*. IC<sub>50</sub> oli OAT1:n osalta 118 mikrog/ml ja OAT3:n osalta 147 mikrog/ml. Kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annettiin kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti OAT1:n ja OAT3:n substraatin furosemidin kanssa, furosemidialtistus plasmassa ei suurentunut merkitsevästi (C<sub>max</sub>-arvojen geometristen keskiarvojen suhde 0,83 ja AUC-arvojen 0,87). Lääkeaineet, jotka estävät OAT1- tai OAT3-kuljettajaproteiineja (esim. probenesidi), saattavat kuitenkin suurentaa tatsobaktaamin pitoisuutta plasmassa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja keftolotsaani/tatsobaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Tatsobaktaami läpäisee istukan. Ei tiedetä, läpäiseekö keftolotsaani istukan.

Tatsobaktaamia koskevissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3) mutta ei viitteitä teratogeenisistä vaikutuksista. Keftolotsaania koskevissa tutkimuksissa hiirillä ja rotilla ei havaittu viitteitä lisääntymistoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Keftolotsaanin anto tiineille tai imettäville rotille johti äänen aikaansaaman säpsähdysreaktion heikkenemiseen urospoikasilla 60. päivänä syntymän jälkeen (ks. kohta 5.3).

Zerbaxa-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin äitiin ja sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö keftolotsaani ja tatsobaktaami ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zerbaxa-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä paritteluun, kun annettiin tatsobaktaamia vatsaonteloon tai keftolotsaania laskimoon (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Zerbaxalla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta voi esiintyä Zerbaxa-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kolmannen vaiheen kliinisissä vertailututkimuksissa komplisoituneiden vatsansisäisten infektioiden ja komplisoituneiden virtsatieinfektioiden (myös pyelonefriitin) hoidossa aikuisilla potilailla.

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 3\%$  tutkimuksissa potilailla, joilla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, kun kolmannen vaiheen tutkimusten tulokset yhdistettiin) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, ummetus, ripuli ja kuume, ja ne olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kolmannen vaiheen kliinisissä vertailututkimuksissa aikuisilla potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 5\%$  kolmannen vaiheen tutkimuksessa potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen, ja ne olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

#### Luettelo haittavaikutuksista

Zerbaxa-valmisteella aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (MedDRA). Esiintymistiheydet: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: Todetut haittavaikutukset keftolotsaani/tatsobaktaamilla aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Infektiot	<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti <sup>2</sup>	kandidiaasi, mukaan lukien suun ja nielun sekä ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -koliitti <sup>1</sup> , sienen aiheuttama virtsatieinfektio <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -infektio <sup>2</sup>
Veri ja imukudos	trombosytoosi <sup>1</sup>	anemia <sup>1</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia <sup>1</sup>	hyperglykemia <sup>1</sup> , hypomagnesemia <sup>1</sup> , hypofosfatemia <sup>1</sup>
Psyykkiset häiriöt	unettomuus <sup>1</sup> , ahdistuneisuus <sup>1</sup>	
Hermosto	päänsärky <sup>1</sup> , heitehuimaus <sup>1</sup>	iskeeminen aivohalvaus <sup>1</sup>
Sydän		eteisvärinä <sup>1</sup> , takykardia <sup>1</sup> , angina pectoris <sup>1</sup>
Verisuonisto	hypotensio <sup>1</sup>	laskimotulehdus <sup>1</sup> , laskimotukos <sup>1</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus <sup>1</sup>
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi <sup>1</sup> , ripuli <sup>3</sup> , ummetus <sup>1</sup> , oksentelu <sup>3</sup> , mahakipu <sup>1</sup>	gastriitti <sup>1</sup> , vatsan turvotus <sup>1</sup> , dyspepsia <sup>1</sup> , ilmavaivat <sup>1</sup> , suolilama <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma <sup>1</sup>	nokkosrokko <sup>1</sup>
Munuaiset ja virtsatie		munuaisten toiminnan heikkeneminen <sup>1</sup> , munuaisten vajaatoiminta <sup>1</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume <sup>1</sup> , reaktiot infuusiokohdassa <sup>1</sup>	



Elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Tutkimukset	alaniiniaminotransferaasin kohoaminen <sup>3</sup> , aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen <sup>3</sup> , transaminaasien kohoaminen <sup>2</sup> , poikkeavat maksan toimintakokeen tulokset <sup>2</sup> , veren alkalisen fosfataasin kohoaminen <sup>2</sup> , gammaglutamyyli transferaasin kohoaminen <sup>2</sup>	positiivinen Coombsin koe <sup>3</sup> , seerumin gammaglutamyyli transferaasin (GGT) kohoaminen <sup>1</sup> , seerumin alkalisen fosfataasin kohoaminen <sup>1</sup> , positiivinen <i>Clostridioides</i> tulos <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ominaisia potilailla, joita hoidettiin Zerbaxalla (1 g / 0.5 g laskimoon 8 tunnin välein) korkeintaan 14 vuorokauden ajan käyttöaiheissa komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot.

<sup>2</sup> Ominaisia potilailla, joita hoidettiin Zerbaxalla (2 g / 1 g laskimoon 8 tunnin välein) korkeintaan 14 vuorokauden ajan käyttöaiheissa sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

<sup>3</sup> Koskee kaikkia käyttöaiheita: komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, akuutti pyelonefriitti, komplisoituneet virtsatieinfektiot ja sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

### Pediatriset potilaat

Turvallisuuden arviointi pediatriisilla potilailla (syntymästä alle 18 vuoden ikään) perustuu turvallisuustietoihin kahdesta tutkimuksesta, joissa Zerbaxa-valmistetta annettiin 70 potilaalle komplisoituneen vatsansisäisen infektion hoitoon ja 100 potilaalle komplisoituneen virtsatieinfektion (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien) hoitoon. Näillä 170 pediatriisella potilaalla todettu turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla potilailla/tutkittavilla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien). Pediatriisilla potilailla havaittiin lisäksi kolme haittavaikutusta: neutropeniaa, lisääntynyttä ruokahalua ja makuhäiriöitä (kaikki esiintymistiheydellä yleinen). Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 2\%$  toisen vaiheen pediatriisissa tutkimuksissa, joiden tulokset yhdistettiin) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen. Alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio, on niukasti turvallisuustietoa.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Laboratorioarvot*

Zerbaxa-hoidon aikana voi suorassa Coombsin kokeessa ilmetä positiivinen tulos. Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla potilailla, joilla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 0,2 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 0 % vertailuvalmistetta saaneilla potilailla. Aikuisten sairaalakeuhkokuumetta, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 31,2 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 3,6 % meropenemia saaneilla potilailla. Pediatristen potilaiden komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 45,3 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 33,3 % meropenemia saaneilla potilailla. Pediatristen potilaiden komplisoituneita virtsatieinfektioita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 29,7 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 8,7 % meropenemia saaneilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu missään hoitoryhmässä hemolyysiä potilailla, joilla hoidon aikana ilmeni positiivinen tulos suorassa Coombsin kokeessa.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Ei ole kokemuksia Zerbaxan yliannoksesta. Suurin kliinisissä tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille annettu Zerbaxa-valmisteen kerta-annos sisälsi 3 g keftolotsaania ja 1,5 g tatsobaktaamia.

Yliannostapauksessa Zerbaxa-hoito on keskeytettävä, ja potilaalle annettava yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa. Zerbaxa-valmistetta voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Noin 66 % keftolotsaanista, 56 % tatsobaktaamista ja 51 % tatsobaktaamin M1-metaboliitista poistui dialyysissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, muut kefalosporiinit ja peneemit, ATC-koodi: J01DI54.

#### Vaikutusmekanismi

Keftolotsaani on kefalosporiineihin kuuluva mikrobilääke. Keftolotsaani vaikuttaa bakterisidisesti sitoutumalla tärkeisiin penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP), mikä johtaa bakteerin soluseinän synteesin estymiseen ja solun kuolemaan.

Tatsobaktaami on penisilliinejä rakenteellisesti muistuttava beetalaktaami. Se estää useita Molecular A-luokan beetalaktamaaseja mukaan lukien CTX-M, SHV ja TEM entsyymejä. Ks. jäljempänä.

#### Resistenssimekanismit

Bakteerien keftolotsaani/tatsobaktaamiresistenssin mekanismeihin kuuluvat:

- i. Sellaisten beetalaktamaasien tuotanto, jotka voivat hydrolysoida keftolotsaania ja joiden toimintaa tatsobaktaami ei pysty estämään (ks. jäljempänä)
- ii. Penisilliiniä sitovien proteiinien muuntuminen.

Tatsobaktaami ei estä kaikkia A-luokan entsyymejä.

Tatsobaktaami ei estä myöskään seuraavia beetalaktamaasityyppejä:

- i. AmpC-entsyymit (*Enterobacterales*-bakteerien tuottamia)
- ii. Seriinibeetalaktamaasit (esim. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasit [KPC])
- iii. Metallobeetalaktamaasit (esim. New Delhi -metallobeetalaktamaasi [NDM])
- iv. Ambler D -luokan beetalaktamaasit (OXA-karbapenemaasit).

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ajanjakso, jona keftolotsaanin pitoisuus plasmassa ylittää aiheuttajamikrobin kasvua estävän pienimmän keftolotsaanipitoisuuden, on osoittautunut parhaaksi keftolotsaanin tehoa ennustavaksi tekijäksi infektion eläinmalleissa.

Tatsobaktaamin tehoa osoittavaksi farmakodynaamiseksi indeksiksi on määritetty se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka aikana tatsobaktaamin pitoisuus plasmassa ylittää kynnsarvon (%T > kynnsarvo). Tatsobaktaamin tehoa ei-kliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa parhaiten

ennustavaksi parametriksi on määritetty aika, jolloin pitoisuus on suurempi kuin kynnyksarvon pitoisuus.

### HerkkyySMääritysten rajat

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden herkkyysrajat ovat seuraavat:

Taudinaiheuttaja	Infektion tyyppi	Pienin estävä pitoisuus (mg/l)	
		Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacterales</i>	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot* Komplisoituneet virtsatieinfektiot* Akuutti pyelonefriitti* Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot* Komplisoituneet virtsatieinfektiot* Akuutti pyelonefriitti* Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 0,5	> 0,5

\* Perustuu annokseen 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein.

\*\*Perustuu annokseen 2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein.

### Kliininen teho spesifisiä taudinaiheuttajia vastaan

Zerbaxa-valmisteen on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu tehoavan seuraaviin taudinaiheuttajiin, jotka olivat sille herkkiä *in vitro*:

#### ***Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot***

##### Gramnegatiiviset bakteerit

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Grampositiiviset bakteerit

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### ***Komplisoituneet virtsatieinfektiot mukaan lukien pyelonefriitti***

##### Gramnegatiiviset bakteerit

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

#### ***Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien***

### Gramnegatiiviset bakteerit

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Kliinistä tehoa ei ole varmistettu seuraavia taudinaiheuttajia vastaan, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä Zerbaxa-valmisteelle hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä keftolotsaani/tatsobaktaamivalmisteelle:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### Pediatriset potilaat

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kahdessa sokkoutetussa, satunnaistetussa, vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa pediatriisilla potilailla, joiden ikä vaihteli syntymästä (määritelmä: gestaatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut  $\geq 7$  vrk) alle 18 vuoteen. Toisessa näistä tutkimuksista potilailla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio (yhdessä metronidatsolin kanssa) ja toisessa komplisoitunut virtsatieinfektio tai akuutti pyelonefriitti. Näiden tutkimusten ensisijaisina tavoitteina oli keftolotsaanin ja tatsobaktaamin turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi; teho oli toissijainen kuvaileva päätetapahtuma. Näistä kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois alle 18-vuotiaat potilaat, joiden eGFR oli  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Bedside Schwartz -kaavalla laskettuna). Lisäksi on hyvin niukasti tietoa alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio (yksi potilas Zerbaxa-ryhmässä). Kliininen paranemisosuus paranemisen testausajankohtana (modifioitu lähtöryhmien mukainen populaatio, MITT) oli 80,0 % (56/70) Zerbaxa-valmistetta saaneilla ja 100,0 % (21/21) meropenemia saaneilla pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio. Mikrobiologinen eradikaatio-osuus paranemisen testausajankohtana (mikrobiologisesti modifioitu lähtöryhmien mukainen populaatio, mMITT) oli 84,5 % (60/71) Zerbaxa-valmistetta saaneilla ja 87,5 % (21/24) meropenemia saaneilla pediatriisilla potilailla, joilla oli akuutti pyelonefriitti tai komplisoitunut virtsatieinfektio.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zerbaxa-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriisen potilasryhmän hoidossa sairaalakeuhkokuumeessa, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Keftolotsaani/tatsobaktaamin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot suurenevät lähes suoraan suhteessa annokseen kerta-annoksina annetun keftolotsaanin annosalueella 250 mg - 3 g ja kerta-annoksina annetun tatsobaktaamin annosalueella 500 mg - 1,5 g. Merkittävää keftolotsaani/tatsobaktaamin kumuloitumista ei ole havaittavissa, kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annetaan terveille aikuisille,

joiden munuaistoiminta on normaali, 1 g / 0,5 g:n tai 2 g / 1 g:n annoksina 1 tunnin infuusioina laskimoon 8 tunnin välein enintään 10 vuorokauden ajan. Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisaikat ( $t_{1/2}$ ) ovat annoksesta riippumattomia.

### Jakautuminen

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on vähäistä (keftolotsaanin noin 16–21 % ja tatsobaktaamin noin 30 %). Keskimääräinen (variaatiokerroin, CV %) vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä aikuisilla miehillä (n=51) 1 g / 0,5 g:n laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen oli keftolotsaanin osalta 13,5 litraa (21 %) ja tatsobaktaamin osalta 18,2 litraa (25 %), mikä vastaa solunulkoisen nesteiden määrää.

Kun hengityslaittehoitoa saaville aikuisille potilaille, joilla oli varmistettu keuhkokuume tai epäiltiin keuhkokuumetta (N = 22), annettiin 1 tunnin infuusioina laskimoon 2 g / 1 g keftolotsaani/tatsobaktaamia tai munuaisten toiminnan mukaan säädetty annos 8 tunnin välein, keftolotsaanin pitoisuus oli keuhkoepiteeliä peittävässä nesteessä yli 8 mikrog/ml ja tatsobaktaamin pitoisuus yli 1 mikrog/ml koko annosvälisen ajan. Keftolotsaanin keskimääräinen keuhkoepiteelissä ja vapaana plasmassa todettujen AUC-arvojen suhde oli noin 50 % ja tatsobaktaamin vastaava suhde oli noin 62 %. Nämä arvot ovat samankaltaisia kuin terveillä aikuisilla tutkittavilla, jotka ovat saaneet 1 g / 0,5 g keftolotsaani/tatsobaktaamia (noin 61 % ja 63 %).

### Biotransformaatio

Keftolotsaani eliminoituu virtsaan muuttumattomana lähtöaineena eikä siis ilmeisesti metaboloitu merkittävässä määrin. Tatsobaktaamin beetalaktaamirengas hydrolysoituu, ja näin muodostuu farmakologisesti inaktiivista tatsobaktaamin M1-metaboliittia.

### Eliminaatio

Keftolotsaani, tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti eliminoituvat munuaisten kautta. Terveille aikuisille miehille kerta-annoksena laskimoon annetun 1 g / 0,5 g:n keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen jälkeen yli 95 % keftolotsaanista erittyi virtsaan muuttumattomana lähtöaineena. Tatsobaktaamista yli 80 % erittyi lähtöaineena ja loput tatsobaktaamin M1-metaboliittina. Kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annettiin kerta-annoksena, keftolotsaanin munuaispuhdistuma (3,41- 6,69 l/h) oli samankaltainen kuin plasmapuhdistuma (4,10–6,73 l/h) ja vapaan fraktion glomerulaarinen suodattumisnopeus, mikä viittaa siihen, että keftolotsaani eliminoituu glomerulusuodatuksen kautta.

Keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika terveillä aikuisilla, joiden munuaisten toiminta on normaali, on keftolotsaanin osalta noin 3 tuntia ja tatsobaktaamin osalta noin 1 tunti.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftolotsaani/tatsobaktaamin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen. Keftolotsaani/tatsobaktaamin pitoisuudet plasmassa eivät suurene merkittävästi, kun terveille aikuisille, joiden munuaistoiminta on normaali, annetaan keftolotsaani/tatsobaktaamia enintään 2,0 g / 1,0 g:n annoksina laskimoon 8 tunnin välein enintään 10 vuorokauden ajan. Keftolotsaanin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on annoksesta riippumaton.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftolotsaani/tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti eliminoituvat munuaisten kautta.

Keftolotsaanin annoksen suhteen normalisoitu AUC-arvojen geometrinen keskiarvo suureni enintään 1,26-kertaiseksi lievää, 2,5-kertaiseksi kohtalaista ja 5-kertaiseksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa

sairastavilla aikuisilla verrattuna terveisiin aikuisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tatsobaktaamin annoksen suhteen normalisoitu AUC-arvojen geometrinen keskiarvo suureni vastaavasti enintään 1,3-kertaiseksi, 2-kertaiseksi ja 4-kertaiseksi. Annoksen säätäminen on tarpeen, jotta systeeminen altistus pysyy samanlaisena kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Hemodialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastaville aikuisille annetusta keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksesta noin kaksi kolmasosaa poistui hemodialyysissä. Suositeltu keftolotsaani/tatsobaktaamiannostus aikuisille, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus ja komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien), on yksi 500 mg / 250 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen annetaan 100 mg / 50 mg:n ylläpitoannos 8 tunnin välein hoitajakson loppuun asti. Suositeltu keftolotsaani/tatsobaktaamiannostus aikuisille, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus ja sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, on yksi 1,5 g / 0,75 g:n kyllästysannos, jonka jälkeen annetaan 300 mg / 150 mg:n ylläpitoannos 8 tunnin välein hoitajakson loppuun asti. Hemodialyysin yhteydessä annos annetaan välittömästi hemodialyysin päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### *Suurentunut munuaispuhdistuma*

Kun kriittisesti sairaille aikuisille, joilla kreatiniinipuhdistuma oli vähintään 180 ml/min (N = 10), annettiin 1 tunnin infuusioiden laskimoon 2 g / 1 g keftolotsaani/tatsobaktaamia, keftolotsaanin keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 2,6 tuntia ja tatsobaktaamin 1,5 tuntia. Vapaan keftolotsaanin pitoisuudet plasmassa olivat yli 8 mikrog/ml 70 % 8 tunnin pituisesta ajanjaksosta ja vapaan tatsobaktaamin pitoisuudet plasmassa olivat yli 1 mikrog/ml 60 % 8 tunnin pituisesta ajanjaksosta. Sairaalakeuhkokuumetta, hengityslaittehoitoon liittyvää keuhkokuumetta mukaan lukien sairastavilla aikuisilla, joilla munuaispuhdistuma on suurentunut, ei ole tarpeen säätää keftolotsaani/tatsobaktaamiannosta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Koska keftolotsaani/tatsobaktaami ei metaboloidu maksassa, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan keftolotsaani/tatsobaktaamin systeemiseen puhdistumaan. Maksan vajaatoiminta ei vaadi keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen säätämistä (ks. kohta 4.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Keftolotsaani/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä iästä riippuvaisia eroja altistuksessa. Keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen säätäminen pelkästään iän perusteella ei ole tarpeen

#### *Pediatriset potilaat*

Zerbaxa-valmisteen annossuositukset pediatrisille potilaille, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien, ks. taulukko 2 kohdassa 4.2.

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin farmakokineettikkaa pediatrisilla (alle 18-vuotiailla) potilailla arvioitiin yhdessä ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa (joka käsitteli todettuja tai epäiltyjä gramnegatiivisten mikrobin aiheuttamia infektoita) ja kahdessa toisen vaiheen tutkimuksessa (joka käsitteli komplisoituneita vatsansisäisiä infektoita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien). Näistä kolmesta tutkimuksesta saadut tiedot yhdistettiin, minkä jälkeen populaatiofarmakokineettisellä mallinnuksella arvioitiin pediatristen potilaiden yksilöllisiä vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja ja simuloitiin farmakokineettisten/farmakodynaamisten tavoitteiden saavuttamisen todennäköisyyttä (probability of target attainment, PTA).

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin yksilölliset vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvot pediatrisilla potilailla, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai

komplisoitunut virtsatieinfektio, olivat yleisesti samankaltaiset kuin aikuisilla. Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin käytöstä alle 2-vuotiailla pediatriisilla potilailla on niukasti kokemusta. Näille pediatriisille potilaille suositellut annokset perustuivat simulaatioihin, joissa käytettiin populaatiofarmakokineettisiä malleja, eikä vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvoissa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä eroja alle 2-vuotiaiden lasten, vanhempien lasten ja aikuisten välillä.

Pediatriisista potilaista, joiden eGFR on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, ei ollut riittävästi kliinistä farmakokineettistä tietoa annossuosituksen antamiseen pediatriisille potilaille, joiden eGFR on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Sukupuoli*

Keftolotsaani/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sukupuolten välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja keftolotsaanin AUC-arvoissa eikä tatsobaktaamin AUC-arvoissa. Annoksen säätäminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen.

### *Etninen alkuperä*

Keftolotsaani/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja keftolotsaani/tatsobaktaamin AUC-arvoissa valkoihoisten ja muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien potilaiden välillä. Annoksen säätäminen etnisen taustan perusteella ei ole tarpeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aikuisilla ja nuorilla eläimillä aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftolotsaani/tatsobaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Keftolotsaanin (300 ja 1 000 mg/kg/vrk) anto tiineille tai imettäville rotille johti äänen aikaansaaman säpsähdyksireaktion heikkenemiseen urospoikasilla 60. päivänä syntymän jälkeen. Rotille annetun 300 mg/kg:n vuorokausiannoksen aikaansaama keftolotsaani-altistus plasmassa (AUC) oli pienempi kuin suurimman ihmisille suositellun annoksen eli 8 tunnin välein annetun 2 gramman annoksen aikaansaama keftolotsaanin AUC-arvo ihmisen plasmassa.

Rotille vatsaonteloon annettu tatsobaktaami johti peri-/postnataalisesta kehityksen heikentymiseen (poikasten painon lasku ja kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntyminen) emoon kohdistuvan toksisuuden myötä.

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on havaittu, että yhdellä vaikuttavalla aineella, keftolotsaanilla, saattaa olla haitallinen vaikutus pintavesien organismeille (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Arginiini

Sitruunahappo, vedetön

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä tai 4 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmiste on valoherkkä ja suojattava valolta kun injektio-pulloa ei säilytetä alkuperäispakkauksessa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml:n injektio-pullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa tulppa (bromobutylikumia) ja suojakansi. Pakkauskoko: 10 injektio-pulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektio-pullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Infuusioliuoksen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

### Annosten valmistaminen

Lisää yhteen kuiva-ainetta sisältävään injektio-pulloon 10 ml steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneitettä. Liuota kuiva-aine ravistamalla injektio-pulloa varovasti. Liuoksen määrä injektio-pullossa on tämän jälkeen noin 11,4 ml ja lääkeainepitoisuus injektio-pullossa noin 132 mg/ml (keftolotsaania 88 mg/ml ja tatsobaktaamia 44 mg/ml).

**VAROITUS: KÄYTTÖKUNTOON SAATETTUA LIUOSTA EI SAA ANTAA INJEKTIONA.**

Zerbaxa-infuusioliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä.

Tällä väri vaihtelulla ei ole vaikutusta valmisteen tehoon.

Katso kohdasta 4.2 käyttöaiheeseen ja munuaisten toimintaan perustuvat Zerbaxa-valmisteen suositellut annokset. Kunkin annoksen valmistaminen on esitetty alla.



### Ohjeet aikuisten annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA:

Annoksen 2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä kahden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (kummassakin injektiopullossa noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1,5 g keftolotsaania / 0,75 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä yhden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (yhdessä injektiopullossa noin 11,4 ml) ja 5,7 ml liuosta toisesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullostas ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullostas 5,7 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 300 mg keftolotsaania / 150 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullostas 3,5 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 250 mg keftolotsaania / 125 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullostas 2,9 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 100 mg keftolotsaania / 50 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullostas 1,2 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

### Ohjeet pediatrien annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA tai INFUUSIORUISKUSSA:

HUOM. Seuraavassa menettelyssä kuvataan vaiheet, joiden mukaisesti valmistetaan 100 ml kantaliuosta, jossa lopulliset lääkepitoisuudet ovat 10 mg/ml keftolotsaania ja 5 mg/ml tatsobaktaamia. Pediatrielle potilaalle annettavan kantaliuoksen määrä perustuu potilaan painon mukaan laskettuun annokseen (ks. kohta 4.2). Tarkat tiedot vaiheista ja laskutoimituksista esitetään alla.

1. Kantaliuoksen valmistaminen (100 ml liuosta, jossa 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia): Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 89 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.
2. Kantaliuoksen oikean määrän valmistaminen infuusiota varten:
  - a. Laske Zerbaxa-valmisteen määrä (milligrammoina), joka tarvitaan vaaditun annoksen antamiseen kyseiselle pediatrielle potilaalle. Laske tämän milligrammamääräisen annoksen perusteella potilaalle annettavan, 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia sisältävän, kantaliuoksen oikea määrä. Laskelman vahvistamiseksi ks. taulukko 5 alla. Huomaa, että taulukossa EI ole kaikkia mahdollisia laskettuja

annoksia mutta sitä voidaan käyttää liuoksen määrän summittaiseen arviointiin laskelman vahvistamiseksi.

- b. Siirrä asianmukaisesti laskettu määrä kantaliuosta sopivan kokoiseen infuusiopussiin tai infuusioruiskuun. Taulukossa 5 esitetyt arvot ovat summittaisia, ja pienemmät määrät on mahdollisesti pyöristettävä sopivan kokoisen ruiskun lähimpään asteikkomerkkiin.

**Taulukko 5: Zerbaxa-valmisteen valmistaminen pediatriisille potilaille (syntymästä\* alle 18 vuoden ikään) 100 ml:sta kantaliuosta, joka sisältää 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia**

Zerbaxa-annos (mg/kg)	Paino (kg)	Laskettu määrä keftolotsaania (mg)	Laskettu määrä tatsobaktaamia (mg)	Potilaalle annettava määrä kantaliuosta (ml)
20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia**	Vähintään 50	1 000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

\*Määritelmä: gestatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut  $\geq$  7 vrk.

\*\*Lapsilla, joiden paino on > 50 kg ja eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, enimmäisannosta (1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia) ei saa ylittää.

Yhdellä vaikuttavalla aineella, keftolotsaanilla, saattaa olla haitallisia vaikutuksia, jos sitä pääsee vesistöön (ks. kohta 5.3). Käyttämätöntä lääkevalmistetta tai jätettä ei tule heittää viemäriin. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1032/001

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2015  
 Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. huhtikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9  
Ranska

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
keftolotsaani/tatsobaktaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin injektiopullo sisältää keftolotsaanisulfaattia vastaten 1 g keftolotsaania ja  
tatsobaktaaminatriumia vastaten 0,5 g tatsobaktaamia,

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

natriumkloridia, arginiinia, vedetöntä sitruunahappoa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
10 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Annettavaksi laskimoon liuotuksen ja laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1032/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraattia varten  
keftolotsaani/tatsobaktaami

**2. ANTOTAPA**

Laskimoon liuotuksen ja laimennuksen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Zerbaxa 1 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
keftolotsaani/tatsobaktaami

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zerbaxa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Zerbaxa-valmistetta
3. Miten Zerbaxa- valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zerbaxa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Zerbaxa on ja mihin sitä käytetään**

Zerbaxa-valmistetta käytetään monien bakteeri-infektioiden hoidossa. Se sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- keftolotsaani, antibiootti, joka kuuluu kefalosporiinien lääkeaineryhmään ja joka voi tuhota tiettyjä bakteereja.
- tatsobaktaami, joka estää tiettyjen beetalaktaameiksi kutsuttujen entsyymien toimintaa. Nämä entsyymit tekevät bakteerin vastustuskykyiseksi keftolotsaanille hajottamalla antibiootin ennen kuin se ehtii vaikuttaa. Kun tatsobaktaami estää näitä entsyymejä, keftolotsaani tuhoaa bakteereita tehokkaammin.

Zerbaxa on tarkoitettu kaikille ikäryhmille komplisoituneiden vatsan, munuaisten ja virtsateiden infektioiden hoitoon.

Zerbaxa on myös tarkoitettu aikuisille keuhkokuumeen eli keuhkojen infektion hoitoon.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Zerbaxa-valmistetta**

**Älä käytä Zerbaxa-valmistetta**

- jos olet allerginen keftolotsaanille, tatsobaktaamille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen kefalosporiineihin kuuluville lääkkeille
- jos olet saanut vaikean allergisen reaktion (esim. vaikea ihon kuoriutumisen, kasvojen, käsien, jalkojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen, tai nielemis- tai hengitysvaikeuksia) tietyistä antibiooteista (esim. penisilliinit tai karbapeneemit).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zerbaxa-valmistetta jos tiedät olevasi tai olet aiemmin ollut allerginen kefalosporiineille, penisilliineille tai muille bakteerilääkkeille.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa jos saat ripulin, kun sinulle annetaan Zerbaxa-valmistetta.

Jonkin toisen bakteerin, joka ei ole herkkä Zerbaxalle, aiheuttama infektio tai sienen aiheuttama infektio voi ilmaantua Zerbaxa-hoidon aikana tai sen jälkeen. Kerro lääkärille jos epäilet saaneesi muun infektion.

Zerbaxa-hoidon aikana voi joskus kehittyä veren punasoluja tuhoavia vasta-aineita. Jos sinulla on todettu poikkeama verikokeessa (Coombsin koe), kerro lääkärille että saat tai olet äskettäin saanut Zerbaxaa.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille keuhkokuumeen hoitoon, sillä lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä tämän infektion hoitoon ei ole riittävästi tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zerbaxa**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Joillakin lääkkeillä saattaa olla yhteisvaikutuksia keftolotsaanin ja tatsobaktaamin kanssa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

- probenesidi (kihtilääke). Tämä lääke saattaa hidastaa tatsobaktaamin poistumista elimistöstä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri päättää annetaanko sinulle Zerbaxaa raskauden aikana.

Jos imetät, lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa imettäminen vai lopetetaanko Zerbaxa-hoito tai luovutaanko sen käytöstä kokonaan, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zerbaxa voi aiheuttaa heitehuimausta, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Zerbaxa sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 230 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) per injektio-pullo. Tämä vastaa 11,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (keittosuolaliuosta), näin saatu liuos sisältää 265 mg natriumia per injektio-pullo. Tämä vastaa 13,3 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## **3. Miten Zerbaxa-valmistetta käytetään**

Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen antaa tätä lääkettä sinulle 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon (tiputuksena). Sinulle annettava lääkeannos riippuu siitä, onko sinulla munuaissairauksia.

Annos riippuu sairastamasi infektion tyypistä, infektion sijainnista elimistössäsi ja infektion vakavuudesta. Lääkäri päättää tarvitsemasi annoksen.

### **Käyttö aikuisille**

Suositteltu Zerbaxa-annos on 1 g keftoloksaania ja 0,5 g tatsobaktaamia tai 2 g keftolotsaania ja 1 g tatsobaktaamia 8 tunnin välein laskimoon (suoraan verenkiertoon).

Zerbaxa-hoito kestää yleensä 4–14 vuorokautta, riippuen infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä siitä, miten elimistösi reagoi hoitoon.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Suosittelut Zerboxa-annokset on 20 mg/kg keftolotsaania ja 10 mg/kg tatsobaktaamia 8 tunnin välein laskimoon (suoraan verenkiertoon). Annos ei saa olla suurempi kuin 1 g keftolotsaania ja 0,5 g tatsobaktaamia.

Zerboxa-hoito kestää yleensä 5–14 vuorokautta, riippuen infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä siitä, miten elimistösi reagoi hoitoon.

### Potilaat, joilla on jokin munuaissairaus

Lääkäri saattaa pienentää Zerboxa-annostasi tai päättää kuinka usein sinulle annetaan Zerboxa-annoksia. Lisäksi lääkäri saattaa määrätä verikokeita varmistaakseen, että hoitoannos on sopiva, etenkin jos sinun on otettava tätä lääkettä pitkään.

### **Jos saat enemmän Zerboxa-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Koska tätä valmistetta antaa lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen, on hyvin epätodennäköistä, että sinulle annetaan liian iso Zerboxa-annos. Jos olet kuitenkin huolissasi annostuksesta, kerro välittömästi siitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Jos lopetat Zerboxa-valmisteen käytön**

Jos epäilet, ettet ole saanut Zerboxa-annosta, kerro siitä heti lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Kerro lääkärille heti jos saat seuraavia oireita, koska saatat tarvita kiireellistä hoitoa:**

- Äkillinen huulten, kasvojen, nielun tai kielen turpoaminen, vaikea ihottuma ja nielemis- tai hengitysvaikeuksia. Nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (anafylaksian) merkkejä ja voivat olla hengenvaarallisia.
- Ripuli joka muuttuu vaikeaksi tai ei parane tai ulosteessa on verta tai limaa Zerboxa-hoidon aikana tai sen jälkeen. Älä ota tällöin mitään lääkettä, mikä lopettaa tai hidastaa suoliston toimintaa.

### Komplisoituneiden vatsan, munuaisten ja virtsateiden infektioiden hoito aikuisilla

**Yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

päänsärky, mahakipu, ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, maksaentsyymiarvojen kohoaminen (verikokeissa), ihottuma, kuume (korkea lämpö), verenpaineen aleneminen, kaliumarvojen pieneneminen (verikokeissa), verihiutaleiksi kutsuttujen verisolujen lisääntyminen, heitehuimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet, infuusiokohdan reaktiot.

**Melko harvinaiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

*C. difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolitulehdus, mahakatarri, vatsan turvotus, ruoansulatushäiriö, runsas kaasun kertyminen vatsaan tai suoleen, suolitukos, suun hiivasieni-infektio (sammas), naisilla sukuelinten hiivasieni-infektio, sienien aiheuttama virtsatieinfektio, sokeriarvojen (glukoosi) kohoaminen (verikokeissa), magnesiumarvojen pieneneminen (verikokeissa), fosfaattiarvojen pieneneminen (verikokeissa), iskeeminen aivohalvaus (aivohalvaus, joka johtuu vähentyneestä verenvirtauksesta aivoissa), laskimon ärsytys tai tulehdus pistoskohdassa, laskimotukos (veritulppa laskimossa), veren punasolujen väheneminen, eteisvärinä (nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke), nopea sydämensyke, angina pectoris (rintakipu tai kiristävä, puristava tai painon tunne rinnassa), kutiava ihottuma tai ihon turpoaminen, nokkosrokko, positiivinen Coombsin koe (verikoe, jolla etsitään vasta-

aineita, jotka voivat hajottaa veren punasoluja), munuaisvaivat, munuaissairaus, hengästyminen.

Muut haittavaikutukset, joita havaittiin lapsilla ja nuorilla komplisoituneiden vatsan, munuaisten ja virtsateiden infektioiden hoidossa

**Yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):  
lisääntynyt ruokahalu, veren valkosolujen väheneminen, makuhäiriöt.

Keuhkokuumeen eli keuhkojen infektion hoito aikuisilla

**Yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):  
*C. difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolitulehdus, ripuli, oksentelu, maksaentsyymiarvojen kohoaminen (verikokeissa)

**Melko harvinaiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

*C. difficile* -bakteerin aiheuttama infektio, positiivinen tulos *C. difficile* -kokeessa (ulostenäytteestä tehtävä tutkimus), positiivinen tulos Coombsin kokeessa (verikoe, jolla etsitään vasta-aineita, jotka voivat hajottaa veren punasoluja)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Zerbaxa-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Zerbaxa sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat keftolotsaani ja tatsobaktaami.
- Yksi injektiopullo sisältää keftolotsaanisulfaattia, joka vastaa 1 g:aa keftolotsaania ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g:aa tatsobaktaamia. Annoksiin, jotka sisältävät enemmän kuin 1 g keftolotsaania ja 0,5 g tatsobaktaamia, käytetään kahta injektiopulloa.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, arginiini ja vedetön sitruunahappo.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Zerbaxa on valkoista tai kellertävää jauhetta (kuiva-aine välikonsentraattia varten), joka on pakattu injektiopulloon.

Zerbaxa-pakkaukset sisältävät 20 ml:n injektiopulloja (tyypin I kirkasta lasia), joissa on tulppa (bromobutyylimukamia) ja suojakansi.

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
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 0)  
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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
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  
dpoc\_austria@merck.com

### **Polska**

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



**France**

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

**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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Liuosten valmistaminen

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.  
Infuusioliuoksen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

## Annosten valmistaminen

Lisää yhteen kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Liuota kuiva-aine ravistamalla injektiopulloa varovasti. Liuoksen määrä injektiopullossa on tämän jälkeen noin 11,4 ml ja lääkeainepitoisuus injektiopullossa noin 132 mg/ml (keftolotsaania 88 mg/ml ja tatsobaktaamia 44 mg/ml).

**VAROITUS: KÄYTTÖKUNTOON SAATETTUA LIUOSTA EI SAA ANTAA INJEKTIONA.**

Zerbaxa-infuusioliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä.

Tällä väri vaihtelulla ei ole vaikutusta valmisteen tehoon.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä tai 4 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmiste on valoherkkä ja suojattava valolta, kun injektiopulloa ei säilytetä alkuperäispakkauksessa.

Katso valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2 käyttöaiheeseen ja munuaisten toimintaan perustuvat Zerbaxa-valmisteen suositellut annokset. Kunkin annoksen valmistaminen on esitetty alla.

### Ohjeet aikuisten annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA:

Annoksen 2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä kahden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (kummassakin injektiopullossa noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1,5 g keftolotsaania / 0,75 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä yhden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (yhdessä injektiopullossa noin 11,4 ml) ja 5,7 ml liuosta toisesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 5,7 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 300 mg keftolotsaania / 150 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 3,5 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 250 mg keftolotsaania / 125 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 2,9 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 100 mg keftolotsaania / 50 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 1,2 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-

prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Ohjeet pediatrien annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA tai INFUUSIORUISKUSSA:

HUOM. Seuraavassa menettelyssä kuvataan vaiheet, joiden mukaisesti valmistetaan 100 ml kantaliuosta, jossa lopulliset lääkepitoisuudet ovat 10 mg/ml keftolotsaania ja 5 mg/ml tatsobaktaamia. Pediatrielle potilaalle annettavan kantaliuoksen määrä perustuu potilaan painon mukaan laskettuun annokseen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2). Tarkat tiedot vaiheista ja laskutoimituksista esitetään alla.

1. Kantaliuoksen valmistaminen (100 ml liuosta, jossa 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia): Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 89 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.
2. Kantaliuoksen oikean määrän valmistaminen infuusiota varten:
  - a. Laske Zerbaxa-valmisteen määrä (milligrammoina), joka tarvitaan vaaditun annoksen antamiseen kyseiselle pediatrielle potilaalle. Laske tämän milligrammamääräisen annoksen perusteella potilaalle annettavan, 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia sisältävän kantaliuoksen, oikea määrä. Laskelman vahvistamiseksi ks. taulukko 1 alla. Huomaa, että taulukossa EI ole kaikkia mahdollisia laskettuja annoksia mutta sitä voidaan käyttää liuoksen määrän summittaiseen arviointiin laskelman vahvistamiseksi.
  - b. Siirrä asianmukaisesti laskettu määrä kantaliuosta sopivan kokoiseen infuusiopussiin tai infuusioruiskuun. Taulukossa 1 esitetyt arvot ovat summittaisia, ja pienemmät määrät on mahdollisesti pyöristettävä sopivan kokoisen ruiskun lähimpään asteikkomerkkiin.

**Taulukko 1: Zerbaxa-valmisteen valmistaminen pediatrielle potilaille (syntymästä\* alle 18 vuoden ikään) 100 ml:sta kantaliuosta, joka sisältää 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia**

Zerbaxa-annos (mg/kg)	Paino (kg)	Laskettu määrä keftolotsaania (mg)	Laskettu määrä tatsobaktaamia (mg)	Potilaalle annettava määrä kantaliuosta (ml)
20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia**	Vähintään 50	1 000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

\*Määritelmä: gestaatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut ≥ 7 vrk.

\*\*Lapsilla, joiden paino on > 50 kg ja eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, enimmäisannosta (1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia) ei saa ylittää.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

**Yhdellä vaikuttavalla aineella, keftolotsaanilla, saattaa olla haitallisia vaikutuksia, jos sitä pääsee vesistöön. Käyttämätöntä lääkevalmistetta tai jätettä ei tule heittää viemäriin. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.**