

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerbaxa 1 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene ceftolozano solfato equivalente a 1 g di ceftolozano e tazobactam sodico equivalente a 0,5 g di tazobactam.

Dopo la ricostituzione con 10 mL di diluente, il volume totale della soluzione nel flaconcino è 11,4 mL, che contiene 88 mg/mL di ceftolozano e 44 mg/mL di tazobactam.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 10 mmol (230 mg) di sodio.

Quando la polvere è ricostituita con 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), il flaconcino contiene 11,5 mmol (265 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerbaxa è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni nei pazienti adulti e pediatrici (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

- Infezioni intra-addominali complicate (vedere paragrafo 4.4);
- Pielonefrite acuta;
- Infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.4).

Zerbaxa è indicato anche per il trattamento della seguente infezione nei pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) (vedere paragrafo 5.1):

- Polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP).

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il regime della dose per via endovenosa raccomandato per pazienti adulti con clearance della creatinina > 50 mL/min è riportato per tipo di infezione nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose per via endovenosa di Zerbaxa per tipo di infezione in pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con clearance della creatinina* > 50 mL/min

| Tipo di infezione | Dose | Frequenza | Tempo di infusione | Durata del trattamento |
|--|--|------------|--------------------|------------------------|
| Infezione intra-addominale complicata** | 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam | Ogni 8 ore | 1 ora | 4-14 giorni |
| Infezione complicata del tratto urinario Pielonefrite acuta | 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam | Ogni 8 ore | 1 ora | 7 giorni |
| Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica*** | 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam | Ogni 8 ore | 1 ora | 8-14 giorni |

*Clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault.

**Da usare in associazione con metronidazolo se si sospetta la presenza di patogeni anaerobi.

***Da usare in associazione con un agente attivo antibatterico nei confronti di patogeni Gram-positivi, quando questi sono noti o sospetti nel contribuire al processo infettivo.

Il regime della dose per via endovenosa raccomandato per pazienti pediatriche con tasso di filtrazione glomerulare stimato (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) > 50 mL/min/1,73 m² è riportato nella Tabella 2 per tipo di infezione.

Tabella 2: Dose per via endovenosa di Zerbaxa per tipo di infezione in pazienti pediatriche (dalla nascita* a meno di 18 anni di età) con eGFR > 50 mL/min/1,73 m²**

| Tipo di infezione | Dose | Frequenza | Tempo di infusione | Durata del trattamento |
|--|--|------------|--------------------|------------------------|
| Infezione intra-addominale complicata*** | 20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam fino a una dose massima di 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam**** | Ogni 8 ore | 1 ora | 5-14 giorni***** |
| Infezione complicata del tratto urinario Pielonefrite acuta | 20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam fino a una dose massima di 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam**** | Ogni 8 ore | 1 ora | 7-14 giorni***** |

*Definita come > 32 settimane di età gestazionale e ≥ 7 giorni dopo la nascita.

**eGFR stimato con l'equazione di Bedside Schwartz.

***Da usare in associazione con metronidazolo se si sospetta la presenza di patogeni anaerobi.

****I bambini di peso > 50 kg non devono superare la dose massima di 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam.

*****La durata totale del trattamento indicata può comprendere Zerbaxa per via endovenosa seguita da un'adeguata terapia orale.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni di età)

Non è necessario un aggiustamento della dose per gli anziani sulla base unicamente dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina stimata > 50 mL/min) non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti adulti con compromissione renale moderata o severa e nei pazienti adulti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, la dose deve essere aggiustata come riportato nella Tabella 3 (vedere paragrafi 5.1 e 6.6).

Tabella 3: Regimi di dose raccomandati per via endovenosa di Zerbaxa in pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con clearance della creatinina* ≤ 50 mL/min

| Clearance della creatinina stimata (mL/min)* | Infezioni intra-addominali complicate, infezioni complicate del tratto urinario e pielonefrite acuta** | Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica** |
|---|---|---|
| Da 30 a 50 | 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore | 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore |
| Da 15 a 29 | 250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore | 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore |
| Malattia renale allo stadio terminale in emodialisi | Una dose di carico singola da 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam, seguita dopo 8 ore da una dose di mantenimento di 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam, somministrata ogni 8 ore, per il restante periodo di trattamento (nei giorni dell'emodialisi la dose deve essere somministrata il prima possibile dopo il completamento dell'emodialisi) | Una dose di carico singola da 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam, seguita dopo 8 ore da una dose di mantenimento di 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam, somministrata ogni 8 ore, per il restante periodo di trattamento (nei giorni dell'emodialisi la dose deve essere somministrata il prima possibile dopo il completamento dell'emodialisi) |

*Clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault.

**Tutte le dosi di Zerbaxa vengono somministrate per via endovenosa nell'arco di 1 ora e sono raccomandate per tutte le indicazioni. La durata del trattamento deve seguire le raccomandazioni contenute nella Tabella 1.

Non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un regime della dose per i pazienti pediatrici con compromissione renale moderata o severa ($eGFR \leq 50$ mL/min/1,73 m²) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ceftolozano/tazobactam nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite per il trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP).

Modo di somministrazione

Zerbaxa deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora per tutte le dosi.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico cefalosporinico;

- Ipersensibilità severa (ad es., reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es., penicilline o carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Se si verifica una reazione allergica severa durante il trattamento con ceftolozano/tazobactam, il medicinale deve essere interrotto e devono essere adottate misure appropriate.

I pazienti con anamnesi positiva per ipersensibilità alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri agenti antibatterici beta-lattamici possono essere ipersensibili anche a ceftolozano/tazobactam.

Ceftolozano/tazobactam è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per ipersensibilità a ceftolozano, tazobactam o alle cefalosporine (vedere paragrafo 4.3).

Ceftolozano/tazobactam è controindicato anche in pazienti con ipersensibilità severa (ad es., reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es., penicilline o carbapenemi) (vedere paragrafo 4.3).

Ceftolozano/tazobactam deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per qualsiasi altro tipo di reazione di ipersensibilità alle penicilline o ad altri antibatterici beta-lattamici.

Effetto sulla funzione renale

Una riduzione della funzione renale è stata osservata in pazienti adulti in trattamento con ceftolozano/tazobactam.

Funzione renale compromessa

La dose di ceftolozano/tazobactam deve essere aggiustata in base alla funzione renale (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3).

Negli studi clinici sulle infezioni intra-addominali complicate e sulle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite, l'efficacia di ceftolozano/tazobactam è stata minore nei pazienti adulti con compromissione renale moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale o lievemente compromessa al basale.

I pazienti con compromissione renale al basale devono essere monitorati frequentemente per l'insorgenza di qualsiasi tipo di variazione della funzione renale durante il trattamento e la dose di ceftolozano/tazobactam deve essere aggiustata come necessario.

Limitazioni dei dati clinici

I pazienti che erano immunocompromessi, i pazienti con neutropenia severa ed i pazienti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi sono stati esclusi dagli studi clinici.

Infezioni intra-addominali complicate

In uno studio effettuato in pazienti adulti con infezioni intra-addominali complicate, la diagnosi più comune è stata la perforazione appendicolare o l'ascesso peri-appendicolare (420/970 [43,3 %] pazienti), di questi pazienti 137/420 (32,6 %) avevano una peritonite diffusa al basale.

Approssimativamente l'82 % di tutti i pazienti arruolati nello studio aveva punteggi APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) < 10 e il 2,3 % aveva batteriemia al basale. Nei pazienti clinicamente valutabili (CE), i tassi di guarigione clinica per ceftolozano/tazobactam sono

stati 95,9 % in 293 pazienti di età inferiore a 65 anni e 87,8 % in 82 pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Infezioni complicate del tratto urinario

I dati di efficacia clinica in pazienti adulti con infezione complicata del tratto urinario inferiore sono limitati. In uno studio randomizzato con controllo attivo il 18,2 % (126/693) dei pazienti microbiologicamente valutabili (ME) aveva un'infezione complicata del tratto urinario inferiore, compresi 60/126 pazienti che erano stati trattati con ceftolozano/tazobactam. Uno di questi 60 pazienti aveva batteriemia al basale.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Colite associata all'uso di antibatterici e colite pseudomembranosa sono state segnalate con ceftolozano/tazobactam (vedere paragrafo 4.8). La severità di questi tipi di infezione può variare da lieve a potenzialmente letale. È perciò importante considerare questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di ceftolozano/tazobactam. In tali circostanze, si deve considerare l'interruzione della terapia con ceftolozano/tazobactam e l'uso di misure di supporto, unitamente alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*.

Microrganismi non sensibili

L'uso di ceftolozano/tazobactam può favorire la proliferazione di microrganismi non sensibili. Se durante o dopo il trattamento si verifica una superinfezione, devono essere adottate misure appropriate.

Ceftolozano/tazobactam non è attivo nei confronti di batteri che producono enzimi chiamati beta-lattamasi che sono in grado di degradare ceftolozano e che non sono inibiti dal componente tazobactam (vedere paragrafo 5.1).

Sieroconversione al test diretto dell'antiglobulina (test di Coombs) e rischio potenziale di anemia emolitica

Durante il trattamento con ceftolozano/tazobactam si può sviluppare positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT) (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici non c'è stata alcuna evidenza di emolisi nei pazienti che avevano sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento.

Contenuto di sodio

Ceftolozano/tazobactam contiene 230 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 11,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Il flaconcino ricostituito con 10 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) contiene 265 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 13,3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base degli studi *in vitro* e *in vivo*, non si prevedono interazioni farmacologiche significative tra ceftolozano/tazobactam e substrati, inibitori e induttori degli enzimi del citocromo P450 (CYP).

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che ceftolozano, tazobactam e il metabolita M1 di tazobactam non inibiscono CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 e non inducono CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

In vitro a concentrazioni plasmatiche terapeutiche, ceftolozano e tazobactam non sono risultati substrati per la P-gp o la BCRP e tazobactam non è risultato un substrato per OCT2. I dati *in vitro* indicano che ceftolozano non inibisce P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2-K, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. In base ai dati

in vitro, né tazobactam né il metabolita M1 di tazobactam inibiscono P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o trasportatori di BSEP, a concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

Tazobactam è un substrato per OAT1 e OAT3. *In vitro*, tazobactam ha inibito i trasportatori umani OAT1 e OAT3, con valori di IC₅₀ rispettivamente di 118 e 147 mcg/mL. La somministrazione concomitante di ceftolozano/tazobactam con furosemide, un substrato di OAT1 e OAT3, in uno studio clinico non ha aumentato in misura significativa l'esposizione plasmatica a furosemide (rapporti delle medie geometriche di 0,83 e 0,87 rispettivamente per la C_{max} e l'AUC). Tuttavia, i principi attivi che inibiscono OAT1 o OAT3 (ad es. probenecid) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tazobactam.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di ceftolozano/tazobactam in donne in gravidanza. Tazobactam attraversa la barriera placentare, mentre non è noto se tale passaggio interessi anche ceftolozano.

Gli studi sugli animali con tazobactam hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), senza evidenziare effetti teratogeni. Gli studi con ceftolozano condotti nel topo e nel ratto non hanno evidenziato tossicità riproduttiva o teratogenicità. La somministrazione di ceftolozano a femmine di ratto durante la gravidanza e l'allattamento è stata associata a una riduzione della risposta di allerta allo stimolo acustico nella prole maschile al 60° giorno post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Zerbaxa deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso supera i possibili rischi per la donna e per il feto.

Allattamento

Non è noto se ceftolozano e tazobactam siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zerbaxa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di ceftolozano e di tazobactam sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi di fertilità sul ratto non hanno evidenziato effetti sulla fertilità e sull'accoppiamento dopo la somministrazione intraperitoneale di tazobactam o la somministrazione endovenosa di ceftolozano (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zerbaxa può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Zerbaxa può manifestarsi capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Zerbaxa è stato valutato su pazienti adulti in studi clinici di Fase 3, controllati con farmaco di confronto nel trattamento di infezioni intra-addominali complicate e di infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite).

Le reazioni avverse verificatesi con frequenza più comune ($\geq 3\%$ negli studi di Fase 3 raggruppati nel trattamento di infezioni intra-addominali complicate e di infezioni complicate del tratto urinario,

inclusa pielonefrite) nei pazienti trattati con Zerbaxa, sono state nausea, cefalea, stipsi, diarrea e piressia e sono state in genere di lieve o moderata severità.

Il trattamento con Zerbaxa è stato valutato in uno studio clinico di Fase 3 controllato con farmaco di confronto nel trattamento su pazienti adulti con polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica.

Le reazioni avverse verificatesi con frequenza più comune ($\geq 5\%$ nello studio di Fase 3 nel trattamento di polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica) nei pazienti trattati con Zerbaxa sono state diarrea, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata e sono state in genere di lieve o moderata severità.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante gli studi clinici condotti con Zerbaxa sugli adulti. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Reazioni avverse identificate durante gli studi clinici condotti con ceftolozano/tazobactam sugli adulti

| Classificazione per sistemi e organi | Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) |
|---|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | Colite da <i>Clostridioides difficile</i> ² | Candidiasi comprese la orofaringea e la vulvovaginale ¹ , colite da <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infezione fungina del tratto urinario ¹ , infezione da <i>Clostridioides difficile</i> ² |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Trombocitosi ¹ | Anemia ¹ |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipokaliemia ¹ | Iperglicemia ¹ , ipomagnesiemia ¹ , ipofosfatemia ¹ |
| Disturbi psichiatrici | Insonnia ¹ , ansia ¹ | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea ¹ , capogiro ¹ | Ictus ischemico ¹ |
| Patologie cardiache | | Fibrillazione atriale ¹ , tachicardia ¹ , angina pectoris ¹ |
| Patologie vascolari | Ipotensione ¹ | Flebite ¹ , trombosi venosa ¹ |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Dispnea ¹ |
| Patologie gastrointestinali | Nausea ¹ , diarrea ³ , stipsi ¹ , vomito ³ , dolore addominale ¹ | Gastrite ¹ , distensione addominale ¹ , dispepsia ¹ , flatulenza ¹ , ileo paralitico ¹ |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea ¹ | Orticaria ¹ |
| Patologie renali e urinarie | | Compromissione renale ¹ , insufficienza renale ¹ |

| Classificazione per sistemi e organi | Comune (≥ 1/100, < 1/10) | Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100) |
|--|--|--|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia ¹ , reazioni in sede di infusione ¹ | |
| Esami diagnostici | Alanina aminotransferasi aumentata ³ , aspartato aminotransferasi aumentata ³ , transaminasi aumentate ² , prova di funzione epatica anormale ² , fosfatasi alcalina ematica aumentata ² , gamma-glutamyltransferasi aumentata ² | Positività al test di Coombs ³ , gamma-glutamyltransferasi (GGT) sierica aumentata ¹ , fosfatasi alcalina sierica aumentata ¹ , positività al test per <i>Clostridioides</i> ² |

¹ Specifico per le indicazioni di infezioni intra-addominali complicate, pielonefrite acuta e infezioni complicate del tratto urinario, trattate con Zerbaxa (1 g / 0,5 g per via endovenosa ogni 8 ore) per un periodo massimo di 14 giorni.

² Specifico per l'indicazione di polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica, trattata con Zerbaxa (2 g / 1 g per via endovenosa ogni 8 ore) per un periodo massimo di 14 giorni.

³ Applicabile a tutte le indicazioni: infezioni intra-addominali complicate, pielonefrite acuta, infezioni complicate del tratto urinario e polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica.

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici, dalla nascita fino a meno di 18 anni di età, si basa su dati di sicurezza provenienti da due studi nei quali 70 pazienti con infezioni intra-addominali complicate e 100 pazienti con infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite acuta) hanno ricevuto Zerbaxa. Il profilo di sicurezza in questi 170 pazienti pediatrici è stato generalmente simile a quello osservato nella popolazione adulta con infezioni intra-addominali complicate e infezioni complicate del tratto urinario (compresa pielonefrite acuta). Nella popolazione pediatrica sono state osservate ulteriori tre reazioni avverse: neutropenia, appetito aumentato e disgeusia (tutte con frequenza comune). Le reazioni avverse più comuni (≥ 2 % negli studi pediatrici aggregati di fase 2) che si sono verificate nei pazienti che hanno ricevuto Zerbaxa sono state diarrea, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata. I dati sulla sicurezza nei pazienti di età inferiore a 3 mesi con infezioni intra-addominali complicate sono limitati.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Parametri di laboratorio

Durante il trattamento con Zerbaxa può verificarsi lo sviluppo di una positività al test diretto di Coombs. L'incidenza della sierconversione alla positività del test diretto di Coombs è stata di 0,2 % nei pazienti in trattamento con Zerbaxa e di 0 % nei pazienti in trattamento con il farmaco di confronto negli studi clinici sugli adulti per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate e infezioni complicate del tratto urinario. L'incidenza della sierconversione alla positività del test diretto di Coombs è stata di 31,2 % nei pazienti in trattamento con Zerbaxa e di 3,6 % nei pazienti in trattamento con meropenem nello studio clinico sugli adulti per il trattamento della polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica. L'incidenza della sierconversione alla positività del test diretto di Coombs è stata del 45,3 % nei pazienti in trattamento con Zerbaxa e del 33,3 % nei pazienti in trattamento con meropenem nello studio clinico pediatrico per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate. L'incidenza della sierconversione alla positività del test diretto di Coombs è stata del 29,7 % nei pazienti in trattamento con Zerbaxa e del 8,7 % nei pazienti in trattamento con meropenem nello studio clinico pediatrico per il trattamento di infezioni complicate del tratto urinario. Negli studi clinici, non c'è stata evidenza di emolisi nei pazienti che hanno sviluppato una positività al test diretto di Coombs in qualsiasi gruppo di trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è alcuna esperienza con il sovradosaggio di Zerbaxa. La dose singola più elevata di Zerbaxa usata negli studi clinici è stata di 3 g / 1,5 g di ceftolozano/tazobactam somministrati a volontari sani.

In caso di sovradosaggio, Zerbaxa deve essere interrotto e deve essere istituito un trattamento di supporto generale. Zerbaxa può essere eliminato mediante emodialisi. Circa il 66 % di ceftolozano, il 56 % di tazobactam e il 51 % del metabolita M1 di tazobactam sono stati eliminati con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altre cefalosporine e penemi, codice ATC: J01DI54.

Meccanismo d'azione

Ceftolozano appartiene alla classe di antimicrobici delle cefalosporine. Ceftolozano esercita un'attività battericida legandosi a importanti proteine leganti la penicillina (PBP), con conseguente inibizione della sintesi della parete cellulare batterica e successiva morte della cellula.

Tazobactam è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline. È un inibitore di molte beta-lattamasi di classe molecolare A, compresi gli enzimi CTX-M, SHV e TEM. Vedi sotto.

Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza batterica a ceftolozano/tazobactam comprendono:

- i. Produzione di beta-lattamasi che possono idrolizzare il ceftolozano e che non sono inibite dal tazobactam (vedi sotto)
- ii. Modificazione delle PBP

Tazobactam non inibisce tutti gli enzimi della classe A.

Inoltre tazobactam non inibisce i seguenti tipi di beta-lattamasi:

- i. Enzimi AmpC (prodotti da Enterobacterales)
- ii. Carbapenemasi a serina (ad es., *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi [KPC])
- iii. Metallo-beta-lattamasi (ad es., New Delhi metallo-beta-lattamasi [NDM])
- iv. Beta-lattamasi della classe D di Ambler (OXA-carbapenemasi)

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Per ceftolozano il tempo in cui la concentrazione plasmatica supera la concentrazione minima inibente di ceftolozano per l'organismo infettante è stato dimostrato essere il migliore predittore di efficacia nei modelli animali di infezione.

Per tazobactam il PD index associato all'efficacia è stato determinato come percentuale dell'intervallo di dose durante il quale la concentrazione plasmatica di tazobactam supera un valore soglia

(%T > soglia). Il tempo sopra una concentrazione soglia è stato determinato come il parametro che meglio predice l'efficacia di tazobactam in modelli non clinici *in vitro* e *in vivo*.

Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint delle concentrazioni minime inibenti stabiliti dal Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) sono i seguenti:

| | | Concentrazioni minime inibenti (mg/L) | |
|----------------------|---|--|-------------------|
| Patogeno | Tipo di infezione | Sensibile | Resistente |
| Enterobacterales | Infezioni intra-addominali complicate* Infezioni complicate del tratto urinario* Pielonefrite acuta* Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica** | ≤ 2 | > 2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | Infezioni intra-addominali complicate* Infezioni complicate del tratto urinario* Pielonefrite acuta* Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica** | ≤ 4 | > 4 |
| <i>H. influenzae</i> | Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica** | ≤ 0,5 | > 0,5 |

*Basato su 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore.

**Basato su 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore.

Efficacia clinica nei confronti di patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici nei confronti dei patogeni elencati sotto ogni indicazione risultati sensibili a Zerbaxa *in vitro*:

Infezioni intra-addominali complicate

Batteri Gram-negativi

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Batteri Gram-positivi

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite

Batteri Gram-negativi

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica

Batteri Gram-negativi

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Non è stata stabilita l'efficacia clinica nei confronti dei seguenti patogeni, anche se gli studi *in vitro* suggerirebbero una sensibilità a Zerbaxa in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

I dati *in vitro* indicano che le specie seguenti non sono sensibili a ceftolozano/tazobactam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Popolazione pediatrica

Zerbaxa è stato valutato in due studi clinici in cieco, randomizzati, con controllo attivo su pazienti pediatrici dalla nascita (definita come > 32 settimane di età gestazionale e ≥ 7 giorni dopo la nascita) a meno di 18 anni di età, uno studio su pazienti con infezioni intra-addominali complicate (in associazione a metronidazolo) e l'altro studio su pazienti con infezioni complicate del tratto urinario e pielonefrite acuta. Gli obiettivi primari di questi studi sono stati quelli di valutare la sicurezza e la tollerabilità di ceftolozano/tazobactam; l'efficacia è stata un *endpoint* descrittivo secondario. I pazienti di età inferiore a 18 anni con eGFR < 50 mL/min/1,73 m² (stimata utilizzando l'equazione di Bedside Schwartz) sono stati esclusi da questi studi clinici. Inoltre, i dati sui pazienti di età inferiore a 3 mesi con infezioni intra-addominali complicate sono molto limitati (un paziente nel braccio Zerbaxa). Il tasso di guarigione clinica al TOC (MITT) è stato dell'80,0 % (56/70) per Zerbaxa rispetto al 100,0 % (21/21) per meropenem nei pazienti pediatrici con infezioni intra-addominali complicate. Il tasso di eradicazione microbiologica al TOC (mMITT) è stato dell'84,5 % (60/71) per Zerbaxa rispetto all'87,5 % (21/24) per meropenem nei pazienti pediatrici con pielonefrite acuta e infezioni complicate del tratto urinario.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zerbaxa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La C_{max} e l'AUC di ceftolozano/tazobactam aumentano in modo approssimativamente proporzionale alla dose all'interno dell'intervallo di ceftolozano in dose singola da 250 mg a 3 g e dell'intervallo di tazobactam in dose singola da 500 mg a 1,5 g. Non si osserva un accumulo apprezzabile di ceftolozano/tazobactam dopo ripetute infusioni e.v. di 1 ora di 1 g / 0,5 g di ceftolozano/tazobactam o 2 g / 1 g ceftolozano/tazobactam somministrate ogni 8 ore per un periodo massimo di 10 giorni in adulti sani con funzione renale nella norma. L'emivita di eliminazione (t_{1/2}) di ceftolozano o tazobactam è indipendente dalla dose.

Distribuzione

Il legame di ceftolozano e tazobactam alle proteine plasmatiche umane è basso (all'incirca dal 16 % al 21 % e 30 % rispettivamente). Il volume medio di distribuzione (coefficiente di variazione CV %) allo steady-state di ceftolozano/tazobactam in uomini adulti sani (n = 51), dopo una dose e.v. singola di 1 g / 0,5 g, è stato pari a 13,5 L (21 %) e 18,2 L (25 %) rispettivamente per ceftolozano e tazobactam, analogo al volume di liquido extracellulare.

Dopo infusioni endovenose di 1 ora di 2 g / 1 g di ceftolozano/tazobactam o aggiustate in base alla funzione renale ogni 8 ore in pazienti adulti ventilati con polmonite confermata o sospetta (N = 22), le concentrazioni di ceftolozano e tazobactam nel liquido di rivestimento epiteliale polmonare erano maggiori di 8 mcg/mL e 1 mcg/mL, rispettivamente, per oltre il 100 % dell'intervallo di dosaggio. I rapporti medi dell'AUC della frazione plasmatica libera ed epitelio polmonare di ceftolozano e tazobactam erano approssimativamente rispettivamente di 50 % e 62 % e risultano simili a quelli in soggetti adulti sani trattati con 1 g / 0,5 g di ceftolozano/tazobactam (circa 61 % e 63 %, rispettivamente).

Biotrasformazione

Ceftolozano viene eliminato nelle urine sotto forma di sostanza progenitrice immodificata e non sembra pertanto essere metabolizzato in misura apprezzabile. L'anello beta-lattamico di tazobactam viene idrolizzato per formare il metabolita M1 di tazobactam, inattivo dal punto di vista farmacologico.

Eliminazione

Ceftolozano, tazobactam e il metabolita M1 di tazobactam vengono eliminati per via renale. Dopo la somministrazione di una dose e.v. singola di 1 g / 0,5 g di ceftolozano/tazobactam a uomini adulti sani, più del 95 % di ceftolozano è stato escreto nelle urine come sostanza immodificata. Più dell'80 % di tazobactam è stato escreto come composto immodificato, mentre il quantitativo rimanente è stato escreto come metabolita M1 di tazobactam. Dopo una dose singola di ceftolozano/tazobactam, la clearance renale di ceftolozano (3,41 – 6,69 L/h) è risultata simile alla clearance plasmatica (4,10 – 6,73 L/h) e simile alla velocità di filtrazione glomerulare per la frazione non legata, suggerendo che l'eliminazione di ceftolozano avviene per via renale mediante filtrazione glomerulare.

L'emivita di eliminazione terminale media di ceftolozano e tazobactam in adulti sani con funzione renale nella norma è rispettivamente di circa 3 ore e 1 ora.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l'AUC di ceftolozano/tazobactam aumentano in misura proporzionale alla dose. I livelli plasmatici di ceftolozano/tazobactam non aumentano in misura apprezzabile dopo infusioni e.v. ripetute fino a 2,0 g / 1,0 g, somministrate ogni 8 ore per un periodo massimo di 10 giorni in adulti sani con funzione renale nella norma. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di ceftolozano è indipendente dalla dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Ceftolozano/tazobactam e il metabolita M1 di tazobactam vengono eliminati per via renale.

La media geometrica dell'AUC normalizzata per la dose di ceftolozano è aumentata fino a 1,26 volte, 2,5 volte e 5 volte negli adulti rispettivamente con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto agli adulti sani con funzione renale nella norma. La rispettiva media geometrica dell'AUC normalizzata per la dose di tazobactam è aumentata fino a circa 1,3 volte, 2 volte e 4 volte. Per

mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle dei soggetti con funzione renale nella norma è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Negli adulti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, circa due terzi della dose di ceftolozano/tazobactam somministrata vengono eliminati per emodialisi. La dose raccomandata negli adulti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi con infezioni intra-addominali complicate o infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite acuta) è una dose di carico singola di 500 mg / 250 mg di ceftolozano/tazobactam, seguita da una dose di mantenimento di 100 mg / 50 mg di ceftolozano/tazobactam somministrata ogni 8 ore per il restante periodo di trattamento. La dose raccomandata negli adulti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi con polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica, è una dose di carico singola di 1,5 g / 0,75 g di ceftolozano/tazobactam, seguita da una dose di mantenimento di 300 mg / 150 mg di ceftolozano/tazobactam somministrata ogni 8 ore per il restante periodo di trattamento. Con l'emodialisi, la dose deve essere somministrata subito dopo il completamento della dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Clearance renale aumentata

Dopo una singola infusione endovenosa di 1 ora di 2 g / 1 g di ceftolozano/tazobactam negli adulti critici con CrCL superiore o uguale a 180 mL/min (N = 10), i valori medi di emivita terminale di ceftolozano e tazobactam erano rispettivamente di 2,6 ore e 1,5 ore. Le concentrazioni plasmatiche di ceftolozano libero erano superiori a 8 mcg/mL per oltre il 70 % di un periodo di 8 ore; le concentrazioni plasmatiche di tazobactam libero erano superiori a 1 mcg/mL per oltre il 60 % di un periodo di 8 ore. Non è raccomandato un aggiustamento della dose di ceftolozano/tazobactam negli adulti con polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica, con clearance renale aumentata.

Compromissione epatica

Dato che ceftolozano/tazobactam non subisce un metabolismo epatico, non si prevede un effetto della compromissione epatica sulla clearance sistemica. Non è raccomandato un aggiustamento della dose per ceftolozano/tazobactam nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione con riferimento all'età. Non è raccomandato un aggiustamento della dose di ceftolozano/tazobactam sulla base unicamente dell'età.

Pazienti pediatrici

Per le raccomandazioni sulla dose di Zerbaxa nei pazienti pediatrici con infezioni intra-addominali complicate e infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite, fare riferimento alla Tabella 2 al paragrafo 4.2.

La farmacocinetica di ceftolozano e tazobactam in pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) è stata valutata in uno studio di Fase 1 (in presenza di infezione gram-negativa accertata o sospetta) e due studi di Fase 2 (in infezioni intra-addominali complicate e infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite). I dati provenienti da questi tre studi sono stati raggruppati e sono stati condotti modelli farmacocinetici di popolazione per stimare l'AUC e la C_{max} , individuali pediatriche, allo stato stazionario, nonché per eseguire simulazioni per valutare la probabilità di raggiungimento dell'obiettivo (*probability of target attainment*, PTA) di PK/PD.

L'AUC e la C_{max} individuali allo stato stazionario di ceftolozano e tazobactam, in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni con infezioni intra-addominali complicate o infezioni complicate del tratto urinario sono state generalmente simili a quelle degli adulti. L'esperienza sull'uso di ceftolozano e tazobactam in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni è limitata. I regimi della dose raccomandati in questi pazienti pediatrici sono stati basati su simulazioni condotte utilizzando modelli farmacocinetici di popolazione e non sono attese differenze clinicamente rilevanti dell'AUC e della C_{max} allo stato stazionario tra pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni, bambini più grandi e adulti.

I dati di farmacocinetica clinica nei pazienti pediatrici con eGFR ≤ 50 mL/min/1,73 m² con infezioni intra-addominali complicate o infezioni complicate del tratto urinario sono stati insufficienti per raccomandare un regime della dose per i pazienti pediatrici con eGFR ≤ 50 mL/min/1,73 m².

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'AUC per ceftolozano e tazobactam. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in base al sesso.

Etnia

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'AUC di ceftolozano/tazobactam nei pazienti caucasici rispetto agli altri gruppi etnici. Non si raccomanda un aggiustamento della dose in base alla razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute negli adulti e animali giovani o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con ceftolozano/tazobactam.

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione per l'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: la somministrazione di ceftolozano a femmine di ratto durante la gravidanza e l'allattamento è stata associata a una riduzione della risposta di allerta allo stimolo acustico nella prole maschile al 60° giorno post-natale, a dosi materne di 300 e 1 000 mg/kg/die. Una dose di 300 mg/kg/die nei ratti è stata associata a un valore di esposizione plasmatica a ceftolozano (AUC) inferiore al valore dell'AUC plasmatica di ceftolozano alla dose massima raccomandata nell'uomo di 2 grammi ogni 8 ore.

Lo sviluppo peri/post-natale è risultato alterato (ridotto peso della prole, aumento della mortalità fetale e aumento della mortalità della prole), in concomitanza con tossicità materna, dopo somministrazione intraperitoneale di tazobactam nel ratto.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

Studi sulla valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che uno dei principi attivi, ceftolozano, può rappresentare un rischio per gli organismi delle acque superficiali (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Arginina
Acido citrico anidro

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente o per 4 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Il medicinale è fotosensibile e deve essere protetto dalla luce quando non è conservato nella scatola originale.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superate le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata effettuata in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 20 mL (vetro trasparente di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo a strappo. Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Nella preparazione della soluzione per infusione si deve seguire una tecnica asettica.

Preparazione delle dosi

Per ogni flaconcino la polvere per concentrato per soluzione per infusione è ricostituita con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %); dopo la ricostituzione il flaconcino deve essere agitato delicatamente per dissolvere la polvere. Il volume finale è circa 11,4 mL per flaconcino. La concentrazione risultante è circa 132 mg/mL (88 mg/mL di ceftolozano e 44 mg/mL di tazobactam) per flaconcino.

ATTENZIONE: LA SOLUZIONE RICOSTITUITA NON È DESTINATA ALL'INIEZIONE DIRETTA.

Zerbaxa soluzione per infusione è limpida e da incolore a leggermente gialla.

Le variazioni di colore all'interno di questo intervallo non influenzano la potenza del medicinale.

Vedere paragrafo 4.2 per i regimi di dose raccomandati di Zerbaxa sulla base dell'indicazione e della funzione renale. La preparazione per ogni dose è mostrata in basso.

Istruzioni per la preparazione delle dosi per adulti in SACCA PER INFUSIONE:

Per la preparazione della dose da 2 g di ceftolozano / 1 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL per flaconcino) dei due flaconcini ricostituiti e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 1,5 g di ceftolozano / 0,75 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL per flaconcino) da un flaconcino ricostituito e 5,7 mL dal secondo

flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 1 g di ceftolozano / 0,5 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL) del flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 500 mg di ceftolozano / 250 mg di tazobactam: aspirare 5,7 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 300 mg di ceftolozano / 150 mg di tazobactam: aspirare 3,5 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 250 mg di ceftolozano / 125 mg di tazobactam: aspirare 2,9 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 100 mg di ceftolozano / 50 mg di tazobactam: aspirare 1,2 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Istruzioni per la preparazione delle dosi pediatriche in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: La seguente procedura descrive i passaggi per preparare 100 mL di soluzione madre con una concentrazione finale di 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam. Il volume di questa soluzione madre da somministrare al paziente pediatrico si baserà sul calcolo della dose appropriata in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2). Vengono forniti passaggi e calcoli dettagliati.

1. Preparazione della soluzione madre (100 mL di 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam): Aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL) del flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 89 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.
2. Preparare il volume richiesto di soluzione madre per infusione:
 - a. Calcolare la quantità appropriata di Zerbaxa (in mg) per somministrare la dose richiesta al paziente pediatrico. Sulla base di questa dose in mg, calcolare il volume appropriato della soluzione madre 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam da somministrare. Fare riferimento alla Tabella 5 di seguito per confermare i calcoli. Si noti che la tabella NON è comprensiva di tutte le possibili dosi calcolate, ma può essere utilizzata per stimare il volume approssimativo al fine di verificare il calcolo.
 - b. Trasferire un volume di soluzione madre opportunamente calcolato in una sacca per infusione o siringa per infusione di dimensioni adeguate. I valori mostrati nella Tabella 5 sono approssimativi e può essere necessario arrotondare al segno di graduazione più vicino di una siringa di dimensioni adeguate per volumi più piccoli.

Tabella 5: Preparazione di Zerbaxa per pazienti pediatrici (dalla nascita* a meno di 18 anni di età) da 100 mL di soluzione madre da 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam

| Dose di Zerbaxa (mg/kg) | Peso corporeo (kg) | Quantità calcolata di ceftolozano (mg) | Quantità calcolata di tazobactam (mg) | Volume della soluzione madre da somministrare al paziente (mL) |
|--|--------------------|--|---------------------------------------|--|
| 20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam** | 50 e oltre | 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 |

*Definita come > 32 settimane di età gestazionale e ≥ 7 giorni dopo la nascita.

**I bambini di peso > 50 kg e con eGFR > 50 mL/min/1,73 m² non devono superare la dose massima di 1 g di ceftolozano / 0,5 g di tazobactam.

Uno dei principi attivi, ceftolozano, può avere effetti nocivi se disperso nell'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3). Non gettare il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale nell'acqua di scarico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1032/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2015
 Data del rinnovo più recente: 17 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione
ceftolozano / tazobactam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene ceftolozano solfato equivalente a 1 g di ceftolozano e tazobactam sodico
equivalente a 0,5 g di tazobactam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, arginina, acido citrico anidro

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1032/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvere per concentrato
ceftolozano / tazobactam

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zerbaxa 1 g / 0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione ceftolozano / tazobactam

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zerbaxa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerbaxa
3. Come prendere Zerbaxa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zerbaxa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zerbaxa e a cosa serve

Zerbaxa è un medicinale usato per trattare una serie di infezioni batteriche. Esso contiene due principi attivi:

- ceftolozano, un antibiotico che appartiene al gruppo delle “cefalosporine” e che può uccidere alcuni batteri che possono causare infezione;
- tazobactam, che blocca l'azione di alcuni enzimi chiamati beta-lattamasi. Questi enzimi rendono i batteri resistenti al ceftolozano rendendo inefficace l'antibiotico prima che possa agire. Bloccando la loro azione, tazobactam rende il ceftolozano più efficace nell'uccidere i batteri.

Zerbaxa è usato in tutte le fasce di età per il trattamento di infezioni complicate all'interno dell'addome, del rene e dell'apparato urinario.

Zerbaxa è anche usato negli adulti per il trattamento di un'infezione dei polmoni chiamata “polmonite”.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zerbaxa

Non prenda Zerbaxa

- se è allergico a ceftolozano, a tazobactam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a medicinali noti come “cefalosporine”.
- se ha avuto una reazione allergica grave (ad es., grave desquamazione della cute, gonfiore di viso, mani, piedi, labbra, lingua o gola; o difficoltà a deglutire o respirare) ad alcuni altri antibiotici (ad es., penicilline o carbapenemi).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zerbaxa se sa di essere, o di essere stato in passato, allergico alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri antibiotici.

Si rivolga al medico o al farmacista se sviluppa diarrea durante l'assunzione di Zerbaxa.

Durante o dopo il trattamento con Zerbaxa possono insorgere infezioni causate da batteri che non sono sensibili a Zerbaxa o causate da un fungo. Informi il medico se pensa che possa avere un'altra infezione.

Il trattamento con Zerbaxa talvolta causa la produzione di anticorpi che reagiscono con i globuli rossi. Se le viene detto che ha un esame del sangue che non rientra nella norma (chiamato test di Coombs) informi il medico che sta assumendo o ha recentemente assunto Zerbaxa.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 18 anni per il trattamento della polmonite, perché non sono disponibili informazioni sufficienti sull'uso in questa fascia di età per il trattamento di questa infezione.

Altri medicinali e Zerbaxa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interagire con ceftolozano e tazobactam. Questi comprendono:

- Probenecid (un medicinale per la gotta), che può aumentare il tempo di eliminazione di tazobactam dall'organismo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico consiglierà se lei deve ricevere Zerbaxa durante la gravidanza.

Se sta allattando con latte materno, il medico le consiglierà se deve interrompere l'allattamento o interrompere la terapia o astenersi dalla terapia con Zerbaxa, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zerbaxa può causare capogiro, che può influire sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Zerbaxa contiene sodio

Questo medicinale contiene 230 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino. Questo equivale al 11,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Il flaconcino ricostituito con 10 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (soluzione fisiologica) contiene 265 mg di sodio per ogni flaconcino. Questo equivale al 13,3 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come prendere Zerbaxa

Il medico o l'operatore sanitario le somministrerà questo medicinale in una vena tramite un'infusione (una flebo) della durata di un'ora. La dose di medicinale somministrata dipende dall'eventuale presenza di problemi ai reni.

La dose dipende dal tipo di infezione che ha, da dove si trova l'infezione nel suo organismo e da quanto è grave l'infezione. Il medico deciderà la dose di cui ha bisogno.

Uso negli adulti

La dose raccomandata di Zerbaxa è 1 g di ceftolozano e 0,5 g di tazobactam o 2 g di ceftolozano e 1 g di tazobactam ogni 8 ore, somministrata in una vena (direttamente nella circolazione sanguigna).

Il trattamento con Zerbaxa dura di norma tra 4 e 14 giorni, a seconda della gravità e della sede dell'infezione e di come l'organismo risponde al trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata di Zerbaxa è 20 mg/kg di ceftolozano e 10 mg/kg di tazobactam ogni 8 ore, somministrata in una vena (direttamente nella circolazione sanguigna). La dose non deve superare 1 g di ceftolozano e 0,5 g di tazobactam.

Il trattamento con Zerbaxa dura di norma tra 5 e 14 giorni, a seconda della gravità e della sede dell'infezione e di come l'organismo risponde al trattamento.

Pazienti con problemi renali

Il medico può avere la necessità di ridurre la dose di Zerbaxa o di decidere la frequenza di somministrazione di Zerbaxa. Il medico può inoltre chiederle di eseguire delle analisi del sangue per assicurarsi che lei riceva una dose appropriata, soprattutto se lei dovrà prendere questo medicinale per un periodo prolungato.

Se prende più Zerbaxa di quanto deve

Poiché questo medicinale è somministrato da un medico o da un altro operatore sanitario, è molto improbabile che lei riceva troppo Zerbaxa. Tuttavia, se ha dei dubbi deve informare immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Zerbaxa

Se pensa che non le sia stata somministrata una dose di Zerbaxa, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi subito il medico se accusa questi sintomi in quanto può avere avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- Improvviso gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua; una grave eruzione cutanea; e problemi a deglutire o respirare. Questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilassi) e possono essere pericolosi per la vita
- Diarrea che diventa grave o che non va via o feci che contengono sangue o muco durante o dopo il trattamento con Zerbaxa. In questa situazione, non deve prendere medicinali che arrestano o rallentano il movimento intestinale

Adulti in trattamento per infezioni complicate all'interno dell'addome e infezioni del rene e dell'apparato urinario

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Mal di testa, mal di stomaco, stitichezza, diarrea, nausea, vomito, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue), eruzione cutanea, febbre (temperatura alta), diminuzione della pressione sanguigna, diminuzione del potassio (riscontrato dagli esami del sangue), aumento del numero di alcuni tipi di cellule del sangue note come piastrine, capogiro, ansia, disturbi del sonno, reazioni nella sede di infusione

Effetti indesiderati **non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infiammazione dell'intestino crasso dovuta a batteri *C. difficile*, infiammazione dello stomaco, distensione addominale, indigestione, eccesso di gas nello stomaco o nell'intestino, ostruzione dell'intestino, infezioni da lieviti nella bocca (mughetto), infezione da lieviti dei genitali femminili, infezione fungina del tratto urinario, aumento dei livelli di zucchero (glucosio) (risultante dalle analisi del sangue), diminuzione dei livelli di magnesio (risultante dalle analisi del sangue), diminuzione dei livelli di fosfato (risultante dalle analisi del sangue), ictus

ischemico (ictus causato da una riduzione del flusso di sangue nel cervello), irritazione o infiammazione di una vena a livello della sede di iniezione, trombosi venosa (coagulo di sangue in una vena), basso numero di globuli rossi, fibrillazione atriale (battito cardiaco rapido o irregolare), battito cardiaco accelerato, angina pectoris (dolore toracico o sensazione di oppressione, pressione o pesantezza nel torace), eruzione cutanea pruriginosa o gonfiori sulla pelle, orticaria, positività del test di Coombs (un esame del sangue che indica la presenza di anticorpi che possono attaccare i globuli rossi), problemi renali, malattia renale, respiro corto

Ulteriori effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti in trattamento per infezioni complicate all'interno dell'addome, del rene e dell'apparato urinario

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Appetito aumentato, ridotto numero di globuli bianchi, gusto alterato

Adulti in trattamento per un'infezione dei polmoni chiamata "polmonite"

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Infiammazione dell'intestino crasso dovuta a batteri *C. difficile*, diarrea, vomito, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue)

Effetti indesiderati **non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

Infezione dovuta a batteri *C. difficile*, positività al test per *C. difficile* (dall'esame delle feci), positività al test di Coombs (un esame del sangue che indica la presenza di anticorpi che possono attaccare i globuli rossi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zerbaxa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcini integri: conservi in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservi questo medicinale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zerbaxa

- I principi attivi sono ceftolozano e tazobactam.
- Ogni flaconcino contiene ceftolozano solfato equivalente a 1 g di ceftolozano e tazobactam sodico equivalente a 0,5 g di tazobactam. Vengono utilizzati due flaconcini per le dosi superiori a 1 g di ceftolozano e 0,5 g di tazobactam.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, arginina e acido citrico anidro.

Descrizione dell'aspetto di Zerbaxa e contenuto della confezione

Zerbaxa è una polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) di colore da bianco a giallastro, contenuta in un flaconcino.

Zerbaxa è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino da 20 mL di vetro trasparente di tipo I con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo a strappo.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione delle soluzioni

Ogni flaconcino è soltanto monouso.

Nella preparazione della soluzione per infusione si deve seguire una tecnica asettica.

Preparazione delle dosi

Per ogni flaconcino la polvere per concentrato per soluzione per infusione è ricostituita con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %); dopo la ricostituzione il flaconcino deve essere agitato delicatamente per dissolvere la polvere. Il volume finale è circa 11,4 mL per flaconcino. La concentrazione risultante è circa 132 mg/mL (88 mg/mL di ceftolozano e 44 mg/mL di tazobactam) per flaconcino.

ATTENZIONE: LA SOLUZIONE RICOSTITUITA NON È DESTINATA ALL'INIEZIONE DIRETTA.

Zerbaxa soluzione per infusione è limpida e da incolore a leggermente gialla.

Le variazioni di colore all'interno di questo intervallo non influenzano la potenza del medicinale.

Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente o per 4 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Il medicinale è fotosensibile e deve essere protetto dalla luce quando non è conservato nella scatola originale.

Vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per i regimi di dose raccomandati di Zerbaxa sulla base dell'indicazione e della funzione renale. La preparazione per ogni dose è mostrata in basso.

Istruzioni per la preparazione delle dosi per adulti in SACCA PER INFUSIONE:

Per la preparazione della dose da 2 g di ceftolozano / 1 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL per flaconcino) dei due flaconcini ricostituiti e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 1,5 g di ceftolozano / 0,75 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL per flaconcino) da un flaconcino ricostituito e 5,7 mL dal secondo flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 1 g di ceftolozano / 0,5 g di tazobactam: aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL) del flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 500 mg di ceftolozano / 250 mg di tazobactam: aspirare 5,7 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 300 mg di ceftolozano / 150 mg di tazobactam: aspirare 3,5 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Per la preparazione della dose da 250 mg di ceftolozano / 125 mg di tazobactam: aspirare 2,9 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5%.

Per la preparazione della dose da 100 mg di ceftolozano / 50 mg di tazobactam: aspirare 1,2 mL di contenuto dal flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 100 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.

Istruzioni per la preparazione delle dosi pediatriche in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: La seguente procedura descrive i passaggi per preparare 100 mL di soluzione madre con una concentrazione finale di 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam. Il volume di questa soluzione madre da somministrare al paziente pediatrico si baserà sul calcolo della dose appropriata in base al peso del paziente (vedere paragrafo 4.2). Vengono forniti passaggi e calcoli dettagliati.

1. Preparazione della soluzione madre (100 mL di 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam): Aspirare con una siringa l'intero contenuto (circa 11,4 mL) del flaconcino ricostituito e aggiungerlo a una sacca per infusione contenente 89 mL di preparazione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9 % (soluzione fisiologica) o di preparazione iniettabile di glucosio al 5 %.
2. Preparare il volume richiesto di soluzione madre per infusione:
 - a. Calcolare la quantità appropriata di Zerbaxa (in mg) per somministrare la dose richiesta al paziente pediatrico. Sulla base di questa dose in mg, calcolare il volume appropriato della soluzione madre 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam da somministrare. Fare riferimento alla Tabella 1 di seguito per confermare i calcoli. Si noti che la tabella NON è comprensiva di tutte le possibili dosi calcolate, ma può essere utilizzata per stimare il volume approssimativo al fine di verificare il calcolo.
 - b. Trasferire un volume di soluzione madre opportunamente calcolato in una sacca per infusione o siringa per infusione di dimensioni adeguate. I valori mostrati nella Tabella 1 sono approssimativi e può essere necessario arrotondare al segno di graduazione più vicino di una siringa di dimensioni adeguate per volumi più piccoli.

Tabella 1: Preparazione di Zerbaxa per pazienti pediatrici (dalla nascita* a meno di 18 anni di età) da 100 mL di soluzione madre da 10 mg/mL di ceftolozano / 5 mg/mL di tazobactam

| Dose di Zerbaxa (mg/kg) | Peso corporeo (kg) | Quantità calcolata di ceftolozano (mg) | Quantità calcolata di tazobactam (mg) | Volume della soluzione madre da somministrare al paziente (mL) |
|--|---------------------------|---|--|---|
| 20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam** | 50 e oltre | 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 |
|--|-----|----|----|---|

*Definita come > 32 settimane di età gestazionale e ≥ 7 giorni dopo la nascita.

**I bambini di peso > 50 kg e con eGFR > 50 mL/min/1,73 m² non devono superare la dose massima di 1 g di ceftolozano / 0,5 g di tazobactam.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superate le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata effettuata in condizioni controllate e validate di asepsi.

Uno dei principi attivi, ceftolozano, può avere effetti nocivi se disperso nell'ambiente acquatico. Non gettare il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale nell'acqua di scarico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.