

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerbaxa 1 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ceftolozaansulfaat overeenkomend met 1 g ceftolozaan en tazobactamnatrium overeenkomend met 0,5 g tazobactam.

Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel is het totale volume van de oplossing in de injectieflacon 11,4 ml, en bevat 88 mg/ml ceftolozaan en 44 mg/ml tazobactam.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 10 mmol (230 mg) natrium.

Als het poeder is gereconstitueerd met 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de injectieflacon 11,5 mmol (265 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zerbaxa is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1):

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4);
- Acute pyelonefritis;
- Gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4).

Zerbaxa is ook geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infectie bij volwassenen (18 jaar of ouder), (zie rubriek 5.1):

- In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP), waaronder beademingspneumonie (ook wel ventilator-geassocieerde pneumonie [VAP] genoemd).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het aanbevolen intraveneuze doseringsregime voor volwassen patiënten met een creatinineklaring van > 50 ml/min wordt per type infectie weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Intraveneuze dosis Zerbaxa per type infectie bij volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met een creatinineklaring* > 50 ml/min

Type infectie	Dosis	Frequentie	Inlooptijd	Behandelingsduur
Gecompliceerde intra-abdominale infectie**	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	4-14 dagen
Gecompliceerde urineweginfectie Acute pyelonefritis	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	7 dagen
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie***	2 g ceftolozan/ 1 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	8-14 dagen

*Creatinineklaring geschat met gebruik van de Cockcroft-Gault-formule.

**Te gebruiken in combinatie met metronidazol bij verdenking op anaerobe pathogenen.

***Te gebruiken in combinatie met een antibacterieel middel dat werkzaam is tegen grampositieve pathogenen wanneer hiervan bekend is of die ervan verdacht worden dat ze een bijdrage leveren aan het ontstekingsproces.

Het aanbevolen intraveneuze doseringsregime voor pediatrie patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 50 ml/min/1,73m² wordt per type infectie weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Intraveneuze dosis Zerbaxa per type infectie bij pediatrie patiënten (vanaf geboorte* tot 18 jaar) met een eGFR > 50 ml/min/1,73m²**

Type infectie	Dosis	Frequentie	Inlooptijd	Behandelingsduur
Gecompliceerde intra-abdominale infectie***	20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam tot een maximale dosis van 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam****	Om de 8 uur	1 uur	5-14 dagen*****
Gecompliceerde urineweginfectie Acute pyelonefritis	20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam tot een maximale dosis van 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam****	Om de 8 uur	1 uur	7-14 dagen*****

*Gedefinieerd als > 32 weken zwangerschapsduur en ≥ 7 dagen postnataal

**eGFR geschat met gebruik van de Bedside Schwartz-vergelijking.

***Te gebruiken in combinatie met metronidazol. wanneer anaerobe pathogenen worden vermoed

****Bij kinderen met een gewicht > 50 kg, mag de maximale dosis niet meer zijn dan 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam.

*****De totale weergegeven behandelingsduur kan intraveneus Zerbaxa gevolgd door een geschikte orale behandeling zijn.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor ouderen op basis van alleen de leeftijd (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij volwassen patiënten met een licht verminderde nierfunctie (geschatte creatinineklaring > 50 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Bij volwassen patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie en bij volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end stage renal disease*) die hemodialyse ondergaan, moet de dosis worden aangepast zoals vermeld in tabel 3 (zie rubrieken 5.1 en 6.6).

Tabel 3: Aanbevolen intraveneuze doseringsregimes voor Zerbaxa bij volwassen patiënten (18 jaar of ouder) met een creatinineklaring* van ≤ 50 ml/min

Geschatte creatinineklaring (ml/min)*	Gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis**	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**
30 tot 50	500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur	1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur
15 tot 29	250 mg ceftolozaan/125 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur	500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur
Terminale nierinsufficiëntie met hemodialyse	Een eenmalige oplaaddosis van 500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam, 8 uur later gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg ceftolozaan/50 mg tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode (op de dagen van hemodialyse moet de dosis zo snel mogelijk na afloop van de hemodialyse worden toegediend)	Een eenmalige oplaaddosis van 1,5 g ceftolozaan/0,75 g tazobactam, 8 uur later gevolgd door een onderhoudsdosis van 300 mg ceftolozaan/150 mg tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode (op de dagen van hemodialyse moet de dosis zo snel mogelijk na afloop van de hemodialyse worden toegediend)

*Creatinineklaring geschat met gebruik van de Cockcroft-Gault-formule.

**Alle doses Zerbaxa worden met een inlooptijd van 1 uur intraveneus toegediend en zijn aanbevolen voor alle indicaties. De behandelingsduur moet de aanbevelingen opvolgen uit tabel 1.

Er is niet voldoende informatie om een doseringsschema aan te bevelen voor pediatrische patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis ($eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) of een terminale nierinsufficiëntie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ceftolozaan/tazobactam bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld voor de behandeling van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP), waaronder beademingspneumonie (VAP).

Wijze van toediening

Alle doses Zerbaxa moeten via intraveneuze infusie worden toegediend gedurende een periode van 1 uur.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor antibacteriële middelen die tot de cefalosporinegroep behoren;
- Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep (bijv. penicillines of carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) zijn mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Indien een ernstige allergische reactie optreedt gedurende de behandeling met ceftolozaan/tazobactam, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en geschikte maatregelen worden genomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep kunnen ook overgevoelig zijn voor ceftolozaan/tazobactam.

Ceftolozaan/tazobactam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor ceftolozaan, tazobactam of cefalosporines (zie rubriek 4.3).

Ceftolozaan/tazobactam is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep (bijv. penicillines of carbapenems) (zie rubriek 4.3).

Ceftolozaan/tazobactam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ander type overgevoeligheidsreactie op penicillines of andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep.

Effect op de nierfunctie

Een vermindering van de nierfunctie is waargenomen bij volwassen patiënten die ceftolozaan/tazobactam kregen.

Nierfunctiestoornis

De dosis ceftolozaan/tazobactam moet worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2, tabel 3).

In klinische studies naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis, was de werkzaamheid van ceftolozaan/tazobactam lager bij volwassen patiënten met een matig verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale of licht verminderde nierfunctie bij baseline.

Patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline moeten gedurende de behandeling frequent worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie, en de dosis ceftolozaan/tazobactam moet indien nodig worden aangepast.

Beperkingen van de klinische gegevens

Patiënten die immuungecompromitteerd waren, patiënten met ernstige neutropenie en patiënten met terminale nierinsufficiëntie met hemodialyse werden uitgesloten van klinische onderzoeken.

Gecompliceerde intra-abdominale infecties

In een onderzoek bij volwassen patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties was de meest voorkomende diagnose appendixperforatie of een abces rondom de appendix (420/970 [43,3 %] patiënten), van wie 137/420 (32,6 %) diffuse peritonitis hadden bij baseline. Ongeveer 82 % van alle patiënten in het onderzoek had APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) scores van < 10 en 2,3 % had bacteriëmie bij baseline. Voor de patiënten die klinisch evalueerbaar (CE) waren, was het klinische genezingspercentage voor ceftolozaan/tazobactam 95,9 % bij 293 patiënten jonger dan 65 jaar en 87,8 % bij 82 patiënten van 65 jaar en ouder.

Gecompliceerde urineweginfecties

Gegevens omtrent de klinische werkzaamheid bij volwassen patiënten met gecompliceerde lage-urineweginfecties zijn beperkt. In een gerandomiseerd klinisch onderzoek met een vergelijkende werkzame stof had 18,2 % (126/693) van de microbiologisch evalueerbare (ME) patiënten een gecompliceerde lage-urineweginfectie, waaronder 60/126 patiënten die werden behandeld met ceftolozaan/tazobactam. Eén van deze 60 patiënten had bacteriëmie bij baseline.

Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Colitis geassocieerd met antibacteriële therapie en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met ceftolozaan/tazobactam (zie rubriek 4.8). Deze infectietypen kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van ceftolozaan/tazobactam. In dergelijke omstandigheden moet overwogen worden om de behandeling met ceftolozaan/tazobactam stop te zetten en ondersteunende maatregelen te nemen in combinatie met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile*.

Niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van ceftolozaan/tazobactam kan de wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen bevorderen. Als er een superinfectie optreedt tijdens of na de behandeling dienen passende maatregelen te worden genomen.

Ceftolozaan/tazobactam is niet werkzaam tegen bacteriën die bètalactamase enzymen produceren die zowel in staat zijn om ceftolozaan af te breken en die niet worden geremd door de tazobactamcomponent (zie rubriek 5.1).

Directe antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie en mogelijk risico op hemolytische anemie

De ontwikkeling van een positieve directe antiglobulinetest (DAGT) kan tijdens de behandeling met ceftolozaan/tazobactam optreden (zie rubriek 4.8). In klinische studies werd geen bewijs van hemolyse gevonden bij patiënten die tijdens de behandeling een positieve DAGT ontwikkelden.

Natriumgehalte

Ceftolozaan/tazobactam bevat 230 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De gereconstitueerde injectieflacon met 10 ml natriumchloride 0,9 % (normale zoutoplossing) voor injectie bevat 265 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 13,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er worden geen significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen ceftolozaan/tazobactam en substraten, remmers en inductoren van cytochroom-P450-enzymen (CYP's) op basis van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek.

In vitro-onderzoek heeft aangetoond dat ceftolozaan, tazobactam en de M1-metabooliet van tazobactam geen remmend effect hadden op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 en geen inducerend effect hadden op CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 bij therapeutische plasmaconcentraties.

Ceftolozaan en tazobactam waren geen substraten voor P-gp of BCRP en tazobactam was *in vitro* geen substraat voor OCT2 bij therapeutische plasmaconcentraties. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat ceftolozaan *in vitro* geen remmend effect had op P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2-K bij therapeutische plasmaconcentraties. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat noch tazobactam, noch de M1-metabooliet van tazobactam een remmend effect heeft op de transporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 of BSEP bij therapeutische plasmaconcentraties.

Tazobactam is een substraat voor OAT1 en OAT3. *In vitro* had tazobactam een remmend effect op de humane transporteiwitten OAT1 en OAT3, met IC_{50} -waarden van respectievelijk 118 en 147 mcg/ml. Gelijktijdige toediening van ceftolozaan/tazobactam met het OAT1- en OAT3-substraat furosemide in een klinisch onderzoek had geen significant verhogend effect op de plasmablootstellingen aan furosemide (geometrisch gemiddelde verhoudingen van 0,83 en 0,87 voor respectievelijk C_{max} en AUC). Werkzame stoffen die OAT1 of OAT3 remmen (bijv. probenecide) kunnen echter de plasmaconcentraties van tazobactam verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ceftolozaan/tazobactam bij zwangere vrouwen. Tazobactam passeert de placenta. Het is niet bekend of ceftolozaan de placenta passeert.

Uit dieronderzoek met tazobactam is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) zonder bewijs voor teratogene effecten. Onderzoeken met ceftolozaan bij muizen en ratten hebben geen voortplantingstoxiciteit of teratogeniteit aangetoond. Ceftolozaan toegediend aan ratten tijdens dracht en borstvoeding werd in verband gebracht met een afname van de auditieve schrikrespons op dag 60 na de geboorte bij mannelijke jongen (zie rubriek 5.3).

Zerbaxa mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ceftolozaan en tazobactam in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Zerbaxa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van ceftolozaan en tazobactam op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten toonde geen effect op de vruchtbaarheid en het paargedrag na intraperitoneale toediening van tazobactam of intraveneuze toediening van ceftolozaan (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zerbaxa kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden na toediening van Zerbaxa (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zerbaxa werd geëvalueerd in direct vergelijkende klinische fase 3-onderzoeken naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) bij volwassen patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 3\%$ in gepoolde fase 3-onderzoeken naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis) die optraden bij patiënten die Zerbaxa kregen, waren misselijkheid, hoofdpijn, constipatie, diarree en pyrexie. Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig in ernst.

Zerbaxa werd geëvalueerd in een direct vergelijkend klinisch fase 3-onderzoek bij volwassen patiënten naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$ in een fase 3-onderzoek naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie) die optraden bij patiënten die Zerbaxa kregen, waren diarree, alanine-aminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd. Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht of matig in ernst.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinisch onderzoek bij volwassenen, met Zerbaxa vastgesteld. Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) (zie tabel 4).

Tabel 4. Bijwerkingen vastgesteld tijdens klinische onderzoeken bij volwassenen met ceftolozan/tazobactam

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Clostridioides difficile</i> -colitis ²	Candidiasis waaronder orofaryngeale en vulvovaginale ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -colitis ¹ , fungale urineweginfecties ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -infecties ²
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytose ¹	Anemie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie ¹	Hyperglykemie ¹ , hypomagnesiëmie ¹ , hypofosfatemie ¹
Psychische stoornissen	Insomnia ¹ , angst ¹	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹ , duizeligheid ¹	Ischemische beroerte ¹
Hartaandoeningen		Atriale fibrillatie ¹ , tachycardie ¹ , angina pectoris ¹
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ¹	Flebitis ¹ , veneuze trombose ¹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu ¹
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹ , diarree ³ , constipatie ¹ , braken ³ , abdominale pijn ¹	Gastritis ¹ , abdominale distensie ¹ , dyspepsie ¹ , flatulentie ¹ , paralytische ileus ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ¹	Urticaria ¹
Nier- en urinewegaandoeningen		Verminderde nierfunctie ¹ , nierfalen ¹
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ¹ , reacties op infusieplaats ¹	
Onderzoeken	Verhoogd alanineaminotransferase ³ , verhoogd aspartaataminotransferase ³ , transaminasen verhoogd ² , leverfunctietest abnormaal ² , alkalische fosfatase in bloed verhoogd ² , gamma-glutamyltransferase verhoogd ²	Positieve Coombs-test ³ , verhoogd serum-gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) ¹ , verhoogd alkalische fosfatase in serum ¹ , <i>Clostridioides</i> -test positief ²

¹ Specifiek voor de gecompliceerde intra-abdominale infecties, acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties, die gedurende maximaal 14 dagen werden behandeld met Zerbaxa (1 g/0,5 g om de 8 uur intraveneus toegediend).

² Specifiek voor in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, die gedurende maximaal 14 dagen werd behandeld met Zerbaxa (2 g/1 g om de 8 uur intraveneus toegediend).

³ Geldt voor alle indicaties: gecompliceerde intra-abdominale infecties, acute pyelonefritis, gecompliceerde urineweginfecties en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling bij pediatriese patiënten in de leeftijd vanaf geboorte tot 18 jaar is gebaseerd op veiligheidsgegevens van twee studies. In deze studies kregen 70 patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties en 100 patiënten met gecompliceerde urineweginfecties

(waaronder acute pyelonefritis) Zerbaxa. Het veiligheidsprofiel bij deze 170 pediatrische patiënten was over het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij de volwassen populatie met gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties (waaronder acute pyelonefritis). Er werden drie nieuwe bijwerkingen waargenomen bij de pediatrische groep. Dit zijn: neutropenie, verhoogde eetlust en dysgeusie (alle met de frequentie vaak). De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$ in gepoolde pediatrische fase 2-studies) bij patiënten die Zerbaxa kregen, waren diarree, verhoogd alanineaminotransferase, en verhoogd aspartaataminotransferase. De veiligheidsgegevens bij patiënten jonger dan 3 maanden met gecompliceerde intra-abdominale infecties zijn beperkt.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Laboratoriumwaarden

De ontwikkeling van een positieve directe Coombs-test kan tijdens de behandeling met Zerbaxa optreden. In de klinische onderzoeken bij volwassenen naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 0,2 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 0 % bij patiënten die de comparator kregen. In het klinische onderzoek bij volwassenen naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 31,2 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 3,6 % bij patiënten die meropenem kregen. In het klinische onderzoek bij pediatrische patiënten naar gecompliceerde intra-abdominale infecties was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 45,3 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 33,3 % bij patiënten die meropenem kregen. In het klinische onderzoek bij pediatrische patiënten naar gecompliceerde urineweginfecties was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 29,7 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 8,7 % bij patiënten die meropenem kregen. In klinische studies werden geen aanwijzingen voor hemolyse gevonden bij patiënten die in een van de behandelingsgroepen een positieve directe Coombs-test ontwikkelden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met een overdosis Zerbaxa. De hoogste enkelvoudige dosis Zerbaxa die in klinische onderzoeken werd toegediend aan gezonde vrijwilligers was 3 g/1,5 g ceftolozaan/tazobactam.

Bij overdosering moet de toediening van Zerbaxa worden stopgezet en moet een algemene ondersteunende behandeling worden gegeven. Zerbaxa kan door hemodialyse uit het lichaam worden verwijderd. Ongeveer 66 % van ceftolozaan, 56 % van tazobactam en 51 % van de M1-metabooliet van tazobactam werden door dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere cefalosporinen en penems, ATC-code: J01DI54.

Werkingsmechanisme

Ceftolozaan behoort tot de cefalosporinegroep van antimicrobiële middelen. Ceftolozaan oefent een bactericide werking uit door zich te binden aan belangrijke penicilline-bindende eiwitten (PBP's). Dit leidt tot remming van de bacteriële celwandsynthese met celdood als gevolg.

Tazobactam is een bètalactam die structureel verwant is aan penicillines. Het is een remmer van een groot aantal Moleculaire Klasse A-bètalactamasen, waaronder CTX-M, SHV en TEM-enzymen. Zie hieronder.

Resistentiemechanismen

Mechanismen van bacteriële resistentie tegen ceftolozaan/tazobactam zijn onder meer:

- i. Productie van bètalactamasen die ceftolozaan kunnen hydrolyseren en die niet worden geremd door tazobactam (zie hieronder)
- ii. Modificatie van PBP's

Tazobactam remt niet alle Klasse A-enzymen.

Bovendien heeft tazobactam geen remmend effect op de volgende typen bètalactamase:

- i. AmpC-enzymen (geproduceerd door Enterobacterales)
- ii. Serine-carbapenemasen (bijv. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasen [KPC's])
- iii. Metallo-bètalactamasen (bijv. New Delhi metallo-bètalactamase [NDM])
- iv. Ambler Klasse D bètalactamasen (OXA-carbapenemasen)

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Voor ceftolozaan is de tijd dat de plasmaconcentratie hoger is dan de minimum remmende concentratie (MRC) ceftolozaan voor het infecterende organisme de beste voorspeller gebleken van de werkzaamheid in diermodellen voor infecties.

Voor tazobactam was de met werkzaamheid geassocieerde PD-index bepaald als het percentage van het dosisinterval gedurende welke de plasmaconcentratie tazobactam een drempelwaarde overstijgt (% T > drempelwaarde). De tijd boven een drempelconcentratie is vastgesteld als de parameter die de werkzaamheid van tazobactam het best voorspelt in niet-klinische *in-vitro*- en *in-vivo*-modellen.

Breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling

De volgende breekpunten voor de minimale remmende concentratie zijn door het Europees Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests (EUCAST) vastgesteld:

Pathoog	Soort infectie	Minimale remmende concentraties (mg/l)	
		Gevoelig	Resistent
Enterobacterales	Gecompliceerde intra-abdominale infecties* Gecompliceerde urineweginfecties* Acute pyelonefritis* In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Gecompliceerde intra-abdominale infecties* Gecompliceerde urineweginfecties* Acute pyelonefritis* In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 0,5	> 0,5

*Gebaseerd op 1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur.

**Gebaseerd op 2 g ceftolozaan/1 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen die onder elke indicatie vermeld staan en die *in vitro* gevoelig waren voor Zerbaxa:

Gecomplieerde intra-abdominale infecties

Gramnegatieve bacteriën

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampositieve bacteriën

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Gecomplieerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis

Gramnegatieve bacteriën

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie

Gramnegatieve bacteriën

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor Zerbaxa in de afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro-gegevens wijzen erop dat de volgende species niet gevoelig zijn voor ceftolozaan/tazobactam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatrische patiënten

Zerbaxa is geëvalueerd in twee geblindeerde, gerandomiseerde klinische onderzoeken met werkzame controle bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte (gedefinieerd als > 32 weken zwangerschapsduur en ≥ 7 dagen na de geboorte) tot 18 jaar. Eén bij patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties (in combinatie met metronidazol) en de andere bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis. De primaire doelstellingen in deze studies waren het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ceftolozaan/tazobactam. De werkzaamheid was een secundair beschrijvend eindpunt. Patiënten jonger dan 18 jaar met een eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (geschat met behulp van de Bedside Schwartz-vergelijking) werden uitgesloten van deze klinische onderzoeken. Verder zijn de gegevens bij patiënten jonger dan 3 maanden met gecompliceerde intra-abdominale infecties zeer beperkt (1 patiënt in de Zerbaxa-groep). Het klinische genezingspercentage bij TOC (MITT) was 80,0 % (56/70) voor Zerbaxa vergeleken met 100 % (21/21) voor meropenem bij pediatrische patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties. Microbiologisch eradicatiepercentage (uitroeiing) bij TOC (mMITT) was 84,5 % (60/71) voor Zerbaxa vergeleken met 87,5 % (21/24) voor meropenem bij pediatrische patiënten met acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zerbaxa in een of meerdere subgroepen van pediatriche patiënten met in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De C_{max} en AUC van ceftolozaan/tazobactam stijgen ongeveer in verhouding met de dosis binnen het dosisbereik voor eenmalige toediening van ceftolozaan van 250 mg tot 3 g en het dosisbereik voor eenmalige toediening van tazobactam van 500 mg tot 1,5 g. Na herhaalde toediening van intraveneuze infusies met 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam of 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam gedurende 1 uur, toegediend om de 8 uur gedurende maximaal 10 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie werd geen merkbare accumulatie van ceftolozaan/tazobactam waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ceftolozaan of tazobactam is onafhankelijk van de dosis.

Distributie

De binding van ceftolozaan en tazobactam aan humane plasma-eiwitten is laag (respectievelijk ongeveer 16 % tot 21 % en 30 %). Het gemiddelde (variatiecoëfficiënt, CV %) verdelingsvolume van ceftolozaan/tazobactam bij *steady state* in gezonde, volwassen mannen (n = 51) na een eenmalige intraveneuze dosis van 1 g/0,5 g bedroeg 13,5 l (21 %) en 18,2 l (25 %) voor respectievelijk ceftolozaan en tazobactam. Dit is vergelijkbaar met het extracellulair vochtvolume.

Na 1 uur durende intraveneuze infusies van 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam, of aangepast aan de nierfunctie, om de 8 uur toegediend aan beademde volwassen patiënten met bevestigde of vermoedelijke pneumonie (N=22), waren de concentraties ceftolozaan en tazobactam in de vloeistof in de pulmonale epitheelbekleding meer dan respectievelijk 8 mcg/ml en 1 mcg/ml over 100 % van het toedieningsinterval. De gemiddelde pulmonale epitheliale tot vrije AUC-ratio's van ceftolozaan en tazobactam in plasma waren respectievelijk ongeveer 50 % en 62 % en zijn vergelijkbaar met die bij gezonde volwassen personen (respectievelijk ongeveer 61 % en 63 %) die 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam kregen.

Biotransformatie

Ceftolozaan wordt als onveranderde, oorspronkelijke stof in de urine uitgescheiden en lijkt dus niet in merkbare mate gemetaboliseerd te worden. De bètalactamring van tazobactam wordt gehydrolyseerd tot de farmacologisch inactieve metaboliet M1 van tazobactam.

Eliminatie

Ceftolozaan, tazobactam en metaboliet M1 van tazobactam worden via de nieren geëlimineerd. Na toediening van een eenmalige, intraveneuze dosis van 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam bij gezonde, volwassen mannen werd meer dan 95 % van ceftolozaan als onveranderde, oorspronkelijke stof in de urine uitgescheiden. Meer dan 80 % van tazobactam werd als de oorspronkelijke stof uitgescheiden en het resterende deel werd als metaboliet M1 van tazobactam uitgescheiden. Na een eenmalige dosis ceftolozaan/tazobactam was de renale klaring van ceftolozaan (3,41 – 6,69 l/u) vergelijkbaar met de plasmaklaring (4,10 - 6,73 l/u) en vergelijkbaar met de glomerulaire filtratiesnelheid voor de ongebonden fractie. Dit suggereert dat ceftolozaan via glomerulaire filtratie door de nieren wordt geëlimineerd.

Bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie bedraagt de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ceftolozaan en tazobactam respectievelijk ongeveer 3 uur en 1 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} en AUC van ceftolozaan/tazobactam stijgen in verhouding met de dosis. Na herhaalde intraveneuze infusies van maximaal 2,0 g/1,0 g, toegediend om de 8 uur gedurende maximaal 10 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie, vindt er geen merkbare stijging van de plasmaconcentraties van ceftolozaan/tazobactam plaats. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ceftolozaan is onafhankelijk van de dosis.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Ceftolozaan/tazobactam en metaboliet M1 van tazobactam worden via de nieren geëlimineerd.

De dosisgenormaliseerde, geometrisch gemiddelde AUC van ceftolozaan vertoonde een 1,26-voudige, 2,5-voudige en 5-voudige verhoging bij volwassenen met een respectievelijk licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie, vergeleken met gezonde volwassenen met een normale nierfunctie. De dosisgenormaliseerde, geometrisch gemiddelde AUC van de respectievelijke doses tazobactam vertoonde ongeveer een 1,3-voudige, 2-voudige en 4-voudige verhoging. Om een systemische blootstelling te handhaven die vergelijkbaar is met die bij een normale nierfunctie is een dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Bij volwassenen met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen, wordt ongeveer twee derde van de toegediende dosis ceftolozaan/tazobactam door hemodialyse verwijderd. De aanbevolen dosis voor volwassenen met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen met gecompliceerde intra-abdominale infecties of gecompliceerde urineweginfecties (waaronder acute pyelonefritis), is een eenmalige oplaaddosis van 500 mg/250 mg ceftolozaan/tazobactam gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg/50 mg ceftolozaan/tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode. De aanbevolen dosis voor volwassenen met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen met in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, is een eenmalige oplaaddosis van 1,5 g/0,75 g ceftolozaan/tazobactam gevolgd door een onderhoudsdosis van 300 mg/150 mg ceftolozaan/tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode. Bij hemodialyse moet de dosis onmiddellijk na afloop van de dialyse worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Verhoogde renale klaring

Na een enkele, 1 uur durende intraveneuze infusie van 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam aan zeer ernstig zieke volwassenen met een CrCl hoger dan of gelijk aan 180 ml/min (N=10), waren de gemiddelde terminale halfwaardetijden van ceftolozaan en tazobactam respectievelijk 2,6 uur en 1,5 uur. De vrije plasmaconcentraties ceftolozaan waren meer dan 8 mcg/ml over 70 % van een periode van 8 uur; de vrije concentraties tazobactam waren meer dan 1 mcg/ml over 60 % van een periode van 8 uur. Er wordt geen aanpassing van de dosis van ceftolozaan/tazobactam aanbevolen voor volwassenen met in

het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, met een verhoogde renale klaring.

Leverfunctiestoornis

Aangezien ceftolozaan/tazobactam niet door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt verwacht dat de systemische klaring van ceftolozaan/tazobactam niet beïnvloed wordt door een verminderde leverfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing voor ceftolozaan/tazobactam aangeraden bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling waargenomen die verband hielden met de leeftijd. Een dosisaanpassing van ceftolozaan/tazobactam op basis van alleen de leeftijd wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Voor dosisaanbevelingen van Zerbaxa voor pediatrische patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis, zie tabel 2 in rubriek 4.2.

De farmacokinetiek van ceftolozaan en tazobactam bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) werd geëvalueerd in één fase 1-studie (bij bewezen of vermoede gramnegatieve infectie) en twee fase 2-studies (bij gecompliceerde intra-abdominale infecties en bij gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis). De gegevens van deze drie studies werden samengevoegd en farmacokinetische populatiemodellering werd uitgevoerd om een pediatrische individuele *steady-state* AUC en C_{\max} te schatten. Hiernaast werden simulaties uitgevoerd voor het bepalen van farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) waarschijnlijkheid van bereiken van doel (PTA).

De individuele *steady-state* AUC en C_{\max} voor ceftolozaan en tazobactam bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met gecompliceerde intra-abdominale infecties of gecompliceerde urineweginfecties waren over het algemeen gelijk aan die bij volwassenen. Er is beperkte ervaring met het gebruik van ceftolozaan en tazobactam bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. De aanbevolen doseringsschema's bij deze pediatrische patiënten waren gebaseerd op simulaties met gebruik van farmacokinetische populatiemodellen. Er worden geen klinisch relevante verschillen in *steady-state* AUC en C_{\max} verwacht tussen pediatrische patiënten onder de 2 jaar en oudere kinderen en volwassenen.

Er waren onvoldoende klinische farmacokinetische gegevens van pediatriche patiënten met een $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² met gecompliceerde intra-abdominale infecties of gecompliceerde urineweginfecties om een doseringsschema aan te bevelen voor pediatriche patiënten met een $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m².

Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in AUC waargenomen voor ceftolozaan en tazobactam. Een dosisaanpassing op basis van geslacht wordt niet aanbevolen.

Etniciteit

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in AUC van ceftolozaan/tazobactam waargenomen bij blanke patiënten vergeleken met andere etniciteiten. Een dosisaanpassing op basis van ras wordt niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering bij volwassen en jonge dieren of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit met ceftolozaan/tazobactam uitgevoerd.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

Bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren werden gezien bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor het klinisch gebruik: ceftolozan toegediend bij ratten tijdens dracht en borstvoeding werd in verband gebracht met een afname van de auditieve schrikrespons 60 dagen na de geboorte bij mannelijke jongen na maternale doses van 300 en 1000 mg/kg/dag. Bij ratten werd een dosis van 300 mg/kg/dag in verband gebracht met een plasmablootstelling (AUC) van ceftolozan die lager was dan de plasma-AUC van ceftolozan bij de hoogste aanbevolen humane dosis van 2 gram om de 8 uur.

Bij ratten had de intraperitoneale toediening van tazobactam een negatieve invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling (verlaagd gewicht van de jongen, toename van doodgeboorten, toename in sterfte van de jongen) met gelijktijdige maternale toxiciteit.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Environmental risk assessment-onderzoeken hebben aangetoond dat een van de werkzame bestanddelen, ceftolozan, een risico kan vormen voor organismen in het oppervlaktewater (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Arginine
Watervrij citroenzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie en verdunning is chemische en fysische in-use-stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 4 dagen bij 2 tot 8 °C. Het geneesmiddel is gevoelig voor licht en dient te worden beschermd tegen licht als het niet in de oorspronkelijke verpakking wordt bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-use-bewaartermijnen en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De bewaartermijn is normaal gesproken nooit langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 20 ml (helder type I-glas) met stop (bromobutyrlubber) en een afsluitkapje. Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij bereiding van de infusievloeistof moet een aseptische techniek worden gehanteerd.

Bereiding van de doses

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie voor elke injectieflacon wordt gereconstitueerd met 10 ml water voor injecties of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie per injectieflacon; schud de injectieflacon na reconstitutie voorzichtig om het poeder op te lossen. Het uiteindelijke volume is ongeveer 11,4 ml per injectieflacon. De uiteindelijke concentratie is ongeveer 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan en 44 mg/ml tazobactam) per injectieflacon.

LET OP: DE GERECONSTITUEERDE OPLOSSING IS NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE INJECTIE.

Zerbaxa oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Kleurverschillen binnen dit bereik hebben geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen doseringsregimes voor Zerbaxa op basis van indicatie en nierfunctie. De bereiding van elke dosis wordt hieronder weergegeven.

Instructies voor het bereiden van doses voor volwassenen in INFUUSZAK:

Voor bereiding van de dosis van 2 g ceftolozan/1 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van twee injectieflacons met gereconstitueerde oplossing op (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van één injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en 5,7 ml uit een tweede injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam: trek de volledige inhoud (ongeveer 11,4 ml) van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op met een spuit en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam: trek 5,7 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 300 mg ceftolozan/150 mg tazobactam: trek 3,5 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 250 mg ceftolozaan/125 mg tazobactam: trek 2,9 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 100 mg ceftolozaan/50 mg tazobactam: trek 1,2 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Instructies voor het bereiden van doses voor pediatrische patiënten in INFUUSZAK of INFUUSSPUIJT:

OPMERKING: de volgende procedure beschrijft de stappen voor het bereiden van 100 ml stockoplossing met een eindconcentratie van 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam. Het volume van deze stockoplossing dat aan de pediatrische patiënt wordt toegediend, moet gebaseerd worden op de berekening van de juiste dosis op basis van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2). De gedetailleerde stappen en berekeningen worden gegeven.

1. De stockoplossing maken (100 ml met 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam):
Trek met een spuit de volledige inhoud (ongeveer 11,4 ml) op uit de gereconstitueerde injectieflacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 89 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.
2. Bereiden van het vereiste volume van de stockoplossing voor het infuus:
 - a. Bereken de juiste hoeveelheid Zerbaxa (in mg) om de juiste hoeveelheid aan de pediatrische patiënt te geven. Bereken op basis van deze dosis in mg, het juiste volume van de 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam stockoplossing om toe te dienen. Zie tabel 5 hieronder om de berekening te bevestigen. Let op, de tabel bevat NIET alle mogelijke berekende doses, maar kan gebruikt worden om het passende volume te schatten voor de verificatie van de berekening.
 - b. Breng een correct berekend volume van de stockoplossing over naar een geschikte maat infuuszak of infuusspuit. De in tabel 5 weergegeven waarden zijn bij benadering en het kan nodig zijn om voor kleinere volumes af te ronden naar het dichtstbijzijnde maatstreepje van een spuit van de juiste grootte.

Tabel 5: Bereiding van Zerbaxa voor pediatrische patiënten (vanaf geboorte* tot 18 jaar) vanuit de 100 ml stockoplossing van 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam

Zerbaxa-dosis (mg/kg)	Gewicht (kg)	Berekende hoeveelheid ceftolozaan (mg)	Berekende hoeveelheid tazobactam (mg)	Volume van stockoplossing om toe te dienen aan patiënt (ml)
20 mg/kg ceftolozaan / 10 mg/kg tazobactam**	50 en hoger	1000	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

*Gedefinieerd als > 32 weken zwangerschapsduur en ≥ 7 dagen postnataal.

**Bij kinderen met een gewicht > 50 kg en met een eGFR > 50 ml/min/1,73 m² mag de maximale dosis niet meer zijn dan 1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam.

Een van de werkzame bestanddelen, cefotolozan, kan schadelijke effecten hebben als het in het aquatisch milieu terechtkomt (zie rubriek 5.3). Gooi geen ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal weg via het afvalwater. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen helpen om het milieu te beschermen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1032/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2015
Datum van laatste verlenging: 17 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zerbaxa 1 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
ceftolozan/tazobactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat ceftolozansulfaat overeenkomend met 1 g ceftolozan en
tazobactamnatrium overeenkomend met 0,5 g tazobactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumchloride, arginine, watervrij citroenzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1032/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zerbaxa 1 g/0,5 g poeder voor concentraat
ceftolozaan/tazobactam

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IV gebruik na reconstitutie en verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zerbaxa 1 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie ceftolozaan/tazobactam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zerbaxa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zerbaxa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zerbaxa is een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een reeks verschillende bacteriële infecties te behandelen. Het bevat twee werkzame stoffen:

- ceftolozaan, een antibioticum dat tot de groep ‘cefalosporines’ behoort en dat veel soorten infectieveroorzakende bacteriën kan doden;
- tazobactam, dat de werking van bepaalde enzymen, bètalactamasen genoemd, blokkeert. Deze enzymen maken bacteriën resistent tegen ceftolozaan door het antibioticum af te breken voordat het kan werken. Door de werking van deze enzymen te blokkeren, maakt tazobactam ceftolozaan doeltreffender in het doden van de bacteriën.

Zerbaxa wordt gebruikt bij alle leeftijdsgroepen voor de behandeling van gecompliceerde infecties in de buik, de nieren en urinewegen.

Zerbaxa wordt ook gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een infectie van de longen (pneumonie).

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor geneesmiddelen die bekend zijn als ‘cefalosporines’.
- U heeft een ernstige allergische reactie gehad (bijv. ernstige vervelling van de huid, zwelling van het gezicht, de handen, de voeten, de lippen, de tong of de keel; of problemen met slikken of ademhalen) op sommige andere antibiotica (bijv. penicillines of carbapenems).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u weet dat u overgevoelig bent of bent geweest voor cefalosporines, penicillines of andere antibiotica.
- als u diarree krijgt terwijl u Zerbaxa gebruikt.

Infecties die veroorzaakt worden door bacteriën die niet gevoelig zijn voor Zerbaxa of die veroorzaakt worden door een schimmel kunnen voorkomen tijdens of na behandeling met Zerbaxa. Vertel het uw arts als u denkt dat u een andere infectie heeft.

Door behandeling met Zerbaxa kan uw lichaam soms antilichamen maken die reageren met uw rode bloedcellen. Als aan u is verteld dat u een afwijkend resultaat heeft van een bepaald bloedonderzoek (de zogenaamde Coombs-test), vertel dan uw arts dat u Zerbaxa krijgt toegediend of kortgeleden toegediend heeft gekregen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen jonger dan 18 jaar worden gegeven voor de behandeling van een infectie van de longen (pneumonie). Dit is omdat er niet voldoende informatie is over het gebruik van dit middel voor de behandeling van deze infectie bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zerbaxa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking hebben met ceftolozan en tazobactam, waaronder:

- probenecide (een geneesmiddel tegen jicht). Dit kan ervoor zorgen dat het langer duurt voordat tazobactam uw lichaam verlaat.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal beslissen of u Zerbaxa kan gebruiken als u zwanger bent.

Als u borstvoeding geeft, zal uw arts beslissen of u met de borstvoeding moet stoppen of de behandeling met Zerbaxa moet stoppen of dat u niet moet beginnen met Zerbaxa. Hierbij moet het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zerbaxa kan duizeligheid veroorzaken, die uw rijvaardigheid en het gebruik van machines kan beïnvloeden.

Zerbaxa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 230 mg natrium (dat in keukenzout/tafelzout zit) per injectieflacon. Dit is gelijk aan 11,5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. De bereide injectieflacon met 10 ml natriumchloride 0,9 % (normale zoutoplossing) voor injectie bevat 265 mg natrium per injectieflacon. Dit is gelijk aan 13,3 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Uw arts of een andere zorgverlener zal u dit geneesmiddel geven via een infuus in een ader (een druppelinfuus gedurende één uur). De dosis geneesmiddel die u krijgt is afhankelijk van of u nierproblemen heeft of niet.

De dosis hangt af van het soort infectie dat u heeft, waar in uw lichaam de infectie zit en hoe ernstig de infectie is. Uw arts zal beslissen welke dosis u nodig heeft.

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen dosis van Zerbaxa is elke 8 uur 1 g ceftolozan en 0,5 g tazobactam of 2 g ceftolozan en 1 g tazobactam. Deze dosis wordt toegediend in een ader (rechtstreeks in de bloedsomloop).

De behandeling met Zerbaxa duurt meestal tussen de 4 en 14 dagen. Hoelang hangt af van de ernst en plaats van de infectie en hoe uw lichaam op de behandeling reageert.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosis van Zerbaxa is elke 8 uur 20 mg ceftolozan per kilo lichaamsgewicht en 10 mg tazobactam per kilo lichaamsgewicht. Deze dosis wordt toegediend in een ader (rechtstreeks in de bloedsomloop). De dosis mag niet meer zijn dan 1 g ceftolozan en 0,5 g tazobactam.

De behandeling met Zerbaxa duurt meestal tussen de 5 en 14 dagen. Hoelang hangt af van de ernst en plaats van de infectie en hoe het lichaam op de behandeling reageert.

Patiënten met nierproblemen

Het kan zijn dat uw arts de dosis Zerbaxa verlaagt of bepaalt hoe vaak u Zerbaxa krijgt toegediend. Het kan ook zijn dat uw arts uw bloed wil testen om er zeker van te zijn dat u een geschikte dosis krijgt toegediend, vooral als u dit geneesmiddel gedurende lange tijd moet krijgen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Dit geneesmiddel wordt door een arts of andere zorgverlener toegediend. Daarom is het zeer onwaarschijnlijk dat u te veel Zerbaxa toegediend krijgt. Als u zich echter toch zorgen maakt, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Wat moet u doen wanneer u uw infusie niet toegediend heeft gekregen?

Als u denkt dat u een dosis Zerbaxa niet toegediend heeft gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of andere zorgverlener.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u deze verschijnselen opmerkt want u heeft dan mogelijk met spoed medische behandeling nodig:

- Plotselinge zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong, ernstige huiduitslag en problemen met slikken of ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (anafylaxie) en kunnen levensbedreigend zijn.
- Diarree die ernstig wordt of niet verdwijnt of bloed of slijm in de ontlasting tijdens of na behandeling met Zerbaxa. In dat geval mag u geen geneesmiddelen gebruiken die de stoelgang stoppen of vertragen.

Volwassenen die behandeld worden voor gecompliceerde infecties in de buik, nieren en urinewegen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

Hoofdpijn, maagpijn, verstopping (obstipatie), diarree, misselijkheid, braken, verhoogde leverenzymwaarden (bloedonderzoek), huiduitslag, koorts (hoge temperatuur), verlaagde bloeddruk, verlaagd kaliumgehalte (uit bloedonderzoek), stijging van het aantal bloedplaatjes, duizeligheid, angst, moeite met slapen, reacties op de infusieplaats.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

Ontsteking van de dikke darm veroorzaakt door *C. difficile* bacteriën, ontsteking van de maag, opgezwollen buik, spijsverteringsstoornis, overmatige gasvorming in maag of ingewanden,

verstopping van de darm, schimmelinfectie in de mond (spruw), schimmelinfectie van de vrouwelijke geslachtsdelen, schimmelinfectie van de urineweg, verhoogde suiker (glucose-)gehalten (uit bloedonderzoek), verlaagde magnesiumgehalten (uit bloedonderzoek), verlaagde fosfaatgehalten (uit bloedonderzoek), ischemische beroerte (beroerte veroorzaakt door verminderde bloedstroom in de hersenen), irritatie of ontsteking van een ader op de injectieplaats, veneuze trombose (bloedstolstel in een ader), weinig rode bloedcellen, boezemfibrilleren (snelle of onregelmatige hartslag), versnelde hartslag, angina pectoris (pijn op de borst, of een beklemmend, drukkend of zwaar gevoel op de borst), jeukende huiduitslag of zwellingen op de huid, netelroos (galbulten), positieve Coombs-test (een bloedtest die zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen kunnen vechten), nierproblemen, nierziekte, kortademigheid.

Andere bijwerkingen bij kinderen en jongeren die behandeld worden voor gecompliceerde infecties in de buik, nieren en urinewegen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Meer eetlust, laag aantal witte bloedcellen, veranderde smaak

Volwassenen die behandeld worden voor een infectie van de longen (pneumonie)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Ontsteking van de dikke darm door de *C. difficile*-bacterie, diarree, overgeven, leverenzymen verhoogd (in bloedonderzoek)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

Infectie door *C. difficile*-bacterie, positieve *C. difficile*-test (via ontlastingsonderzoek), positieve Coombs-test (een bloedtest die zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen kunnen vechten)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn ceftolozaan en tazobactam.
- Elke injectieflacon bevat ceftolozaan-sulfaat overeenkomend met 1 g ceftolozaan en tazobactamnatrium overeenkomend met 0,5 g tazobactam. Voor doses boven 1 g ceftolozaan en 0,5 g tazobactam worden twee injectieflacons gebruikt.

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, arginine en watervrij citroenzuur.

Hoe ziet Zerbaxa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zerbaxa is een wit tot lichtgeel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) geleverd in een injectieflacon.

Zerbaxa is beschikbaar in verpakkingen met een injectieflacon van 20 ml in helder type I-glas met stop (bromobutylrubber) en een afsluitkapje.

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Fabrikant

FAREVA Mirabel

Route de Marsat

Riom

63963, Clermont-Ferrand Cedex 9

Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding van oplossingen

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Bij bereiding van de infusievloeistof moet een aseptische techniek worden gehanteerd.

Bereiding van de doses

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie voor elke injectieflacon wordt gereconstitueerd met 10 ml water voor injecties of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie per injectieflacon; schud de injectieflacon na reconstitutie voorzichtig om het poeder op te lossen. Het uiteindelijke volume is ongeveer 11,4 ml per injectieflacon. De uiteindelijke concentratie is ongeveer 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan en 44 mg/ml tazobactam) per injectieflacon.

LET OP: DE GERECONSTITUEERDE OPLOSSING IS NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE INJECTIE.

Zerbaxa oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Kleurverschillen binnen dit bereik hebben geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Na reconstitutie en verdunning is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik (*in-use stability*) aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur of 4 dagen bij 2 tot 8 °C. Het geneesmiddel is gevoelig voor licht en moet worden beschermd tegen licht als het niet in de oorspronkelijke verpakking wordt bewaard.

Zie rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken voor aanbevolen doseringsregimes voor Zerbaxa op basis van indicatie en nierfunctie. De bereiding van elke dosis wordt hieronder weergegeven.

Instructies voor het bereiden van doses voor volwassenen in INFUUSZAK:

Voor bereiding van de dosis van 2 g ceftolozan/1 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van twee injectieflacons met gereconstitueerde oplossing op (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van één injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en 5,7 ml uit een tweede injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam: trek de volledige inhoud (ongeveer 11,4 ml) van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op met een spuit en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam: trek 5,7 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 300 mg ceftolozaan/150 mg tazobactam: trek 3,5 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 250 mg ceftolozaan/125 mg tazobactam: trek 2,9 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 100 mg ceftolozaan/50 mg tazobactam: trek 1,2 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Instructies voor het bereiden van doses voor pediatrische patiënten in INFUUSZAK of INFUUSSPUIJT:

OPMERKING: de volgende procedure beschrijft de stappen voor het bereiden van 100 ml stockoplossing met een eindconcentratie van 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam. Het volume van deze stockoplossing dat aan de pediatrische patiënt wordt toegediend, moet gebaseerd worden op de berekening van de juiste dosis op basis van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken). De gedetailleerde stappen en berekeningen worden gegeven.

1. De stockoplossing maken (100 ml met 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam):
Trek met een spuit de volledige inhoud (ongeveer 11,4 ml) op uit de gereconstitueerde injectieflacon en voeg dit toe aan een infuuszak met 89 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.
2. Bereiden van het vereiste volume van de stockoplossing voor het infuus:
 - a Bereken de juiste hoeveelheid Zerbaxa (in mg) om de juiste hoeveelheid aan de pediatrische patiënt te geven. Bereken op basis van deze dosis in mg, het juiste volume van de 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam stockoplossing om toe te dienen. Zie tabel 1 hieronder om de berekening te bevestigen. Let op, de tabel bevat NIET alle mogelijke berekende doses, maar kan gebruikt worden om het passende volume te schatten voor de verificatie van de berekening.
 - b Breng een correct berekend volume van de stockoplossing over naar een geschikte maat infuuszak of infuusspuit. De in tabel 1 weergegeven waarden zijn bij benadering en het kan nodig zijn om voor kleinere volumes af te ronden naar het dichtstbijzijnde maatstreepje van een spuit van de juiste grootte.

Tabel 1: Bereiding van Zerbaxa voor pediatrische patiënten (van geboorte* tot 18 jaar) vanuit de 100 ml stockoplossing van 10 mg/ml ceftolozaan/5 mg/ml tazobactam

Zerbaxa dosis (mg/kg)	Gewicht (kg)	Berekende hoeveelheid ceftolozaan (mg)	Berekende hoeveelheid tazobactam (mg)	Volume van stockoplossing om toe te dienen aan patiënt (ml)
20 mg/kg ceftolozaan / 10 mg/kg tazobactam**	50 en hoger	1000	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

*Gedefinieerd als > 32 weken zwangerschapsduur en ≥ 7 dagen postnataal.

**Bij kinderen met een gewicht > 50 kg en met een eGFR > 50 ml/min/1,73 m² mag de maximale dosis niet meer zijn dan 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-use-bewaartijd en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De bewaartijd is normaal gesproken nooit langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Een van de werkzame bestanddelen, ceftolozan, kan schadelijke effecten hebben als het in het aquatisch milieu terechtkomt. Gooi geen ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal weg via het afvalwater. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen helpen om het milieu te beschermen.