

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerbaxa 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du sulfate de ceftolozane équivalent à 1 g de ceftolozane et du tazobactam sodique équivalent à 0,5 g de tazobactam.

Après reconstitution avec 10 mL de solvant, le volume total de solution dans le flacon est de 11,4 mL, contenant 88 mg/mL de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 10 mmol (230 mg) de sodium.

Lorsque la poudre est reconstituée avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), le flacon contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre de couleur blanche à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4) ;
- Pyélonéphrites aiguës ;
- Infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4).

Zerbaxa est également indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (18 ans ou plus) (voir rubrique 5.1) :

- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients adultes présentant une clairance de la créatinine > 50 mL/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients adultes (18 ans ou plus) ayant une clairance de la créatinine* > 50 mL/min

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée**	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours
Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique***	2 g ceftolozane/ 1 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	8 - 14 jours

*Clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault.

**A utiliser en association avec le méthronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées.

***A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif si elles sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients pédiatriques présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 50 mL/min/1,73 m² est présentée par type d'infection dans le tableau 2.

Tableau 2 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients pédiatriques (de la naissance* à moins de 18 ans) ayant un DFGe > 50 mL/min/1,73 m²**

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée***	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g ceftolozane/ 0,5 g tazobactam****	Toutes les 8 heures	1 heure	5 - 14 jours*****
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g ceftolozane/ 0,5 g tazobactam****	Toutes les 8 heures	1 heure	7 – 14 jours*****

*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance.

** DFGe estimé à l'aide de la formule de Bedside Schwartz.

***À utiliser en association avec le méthronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées.

****Les enfants pesant > 50 kg ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam.

*****La durée totale du traitement indiquée peut inclure Zerbaxa en administration intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié.

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en fonction de l'âge seul (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la posologie doit être adaptée comme indiqué dans le tableau 3 (voir rubriques 5.1 et 6.6).

Tableau 3 : Schémas posologiques recommandés pour l'administration intraveineuse de Zerbaxa chez les patients adultes (18 ans ou plus) ayant une clairance de la créatinine* ≤ 50 mL/min

Clairance de la créatinine estimée (mL/min)*	Infections intra-abdominales compliquées, infections urinaires compliquées, et pyélonéphrites aiguës**	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)	Dose de charge unique de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

* Clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault.

** Toutes les doses de Zerbaxa sont administrées par voie intraveineuse en perfusion d'une heure et sont recommandées pour toutes les indications. La durée du traitement doit suivre les recommandations du tableau 1.

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour recommander un schéma posologique pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ($DFGe \leq 50$ mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies pour le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Mode d'administration

Zerbaxa doit être administré en perfusion intraveineuse d'une heure pour toutes les doses.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit
Voir la rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Hypersensibilité à un agent antibactérien de la classe des céphalosporines ;
- Réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). Si une réaction allergique sévère se produit pendant le traitement par ceftolozane/tazobactam, le médicament doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au ceftolozane/tazobactam.

Le ceftolozane/tazobactam est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftolozane, au tazobactam ou aux céphalosporines (voir rubrique 4.3).

Le ceftolozane/tazobactam est aussi contre indiqué chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes) (voir rubrique 4.3).

Le ceftolozane/tazobactam doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines.

Effet sur la fonction rénale

Une altération de la fonction rénale a été observée chez les patients adultes recevant du ceftolozane/tazobactam.

Insuffisance rénale

La dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée selon la fonction rénale (voir rubrique 4.2, tableau 3).

Dans les essais cliniques menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites, l'efficacité de ceftolozane/tazobactam était plus faible chez les patients adultes ayant initialement une insuffisance rénale modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale ou légèrement altérée.

Les patients initialement atteints d'insuffisance rénale doivent être fréquemment surveillés au cours du traitement pour détecter toutes modifications de la fonction rénale et la dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée si nécessaire.

Limites des données cliniques

Les patients immunodéprimés, les patients présentant une neutropénie sévère, et les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ont été exclus des études cliniques.

Infections intra-abdominales compliquées

Dans un essai, chez les patients adultes atteints d'infections intra-abdominale compliquées, le diagnostic le plus fréquent était une perforation appendiculaire ou un abcès péri-appendiculaire (420/970 [43,3 %] patients), dont 137/420 (32,6 %) avaient initialement une péritonite diffuse. Environ 82 % de tous les patients dans l'essai avaient un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) <10 et 2,3 % avaient initialement une bactériémie. Chez les patients cliniquement évaluables (CE), les taux de guérison clinique pour ceftolozane/tazobactam étaient de 95,9 % chez 293 patients âgés de moins de 65 ans et de 87,8 % chez 82 patients âgés de 65 ans ou plus.

Infections urinaires compliquées

Les données d'efficacité clinique chez les patients adultes atteints d'une infection compliquée des voies urinaires basses sont limitées. Dans un essai randomisé et contrôlé contre substance active, 18,2 % (126/693) des patients microbiologiquement évaluables (ME) avaient une infection compliquée des voies urinaires basses, parmi lesquels 60/126 patients ont été traités par ceftolozane/tazobactam. Un de ces 60 patients avait initialement une bactériémie.

Diarrhée associée à *Clostridioïdes difficile*

Des colites et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques ont été rapportées avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). La sévérité de ces types d'infections peut varier d'infections bénignes à des infections engageant le pronostic vital. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftolozane/tazobactam. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le ceftolozane/tazobactam et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioïdes difficile* doivent être envisagés.

Micro-organismes non sensibles

L'utilisation de ceftolozane/tazobactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection au cours ou après le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Le ceftolozane/tazobactam n'est pas actif contre les bactéries produisant des enzymes bêta-lactamases qui sont capables à la fois de dégrader le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le composant tazobactam (voir rubrique 5.1).

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Le test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif pendant le traitement avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, aucun signe d'hémolyse n'avait été observé chez les patients qui ont développé un TDA positif sous traitement.

Teneur en sodium

Le ceftolozane/tazobactam contient 230 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Le flacon reconstitué avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 265 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 13,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses significatives entre le ceftolozane/tazobactam et les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Les études *in vitro* ont montré que le ceftolozane, le tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam n'inhibaient pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'induisaient pas les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le ceftolozane et le tazobactam n'ont pas été des substrats de la P-gp ou de la BCRP et le tazobactam n'a pas été un substrat d'OCT2, *in vitro* à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que le ceftolozane n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de BCRP, d'OATP1B1, d'OATP1B3, d'OCT1, d'OCT2, de MRP, de BSEP, d'OAT1, d'OAT3, de MATE1 ou de MATE2-K à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que ni le tazobactam ni son métabolite M1 ne sont des inhibiteurs des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le tazobactam est un substrat de l'OAT1 et l'OAT3. *In vitro*, le tazobactam a inhibé les transporteurs OAT1 et OAT3 humains, avec des valeurs de IC_{50} de 118 et 147 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivement. Dans une étude clinique, l'administration concomitante de ceftolozane/tazobactam et de furosémide, un substrat d'OAT1 et d'OAT3, n'a pas augmenté significativement l'exposition plasmatique du furosémide (rapports des moyennes géométriques de 0,83 et 0,87 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement). Cependant, les substances actives qui inhibent OAT1 ou OAT3 (probénécide par exemple) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du tazobactam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ceftolozane/tazobactam chez les femmes enceintes. Le tazobactam traverse la barrière placentaire. Le passage placentaire du ceftolozane n'est pas connu.

Les études effectuées chez l'animal avec le tazobactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) sans signe d'effet tératogène. Les études avec ceftolozane chez le rat et la souris n'ont pas montré de signe de toxicité sur les fonctions de reproduction ni de tératogénicité. Le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60^e jour postnatal (JPN) (voir rubrique 5.3).

Zerbaxa doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques possibles pour la femme enceinte et le fœtus.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel du ceftolozane et du tazobactam n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir du traitement par Zerbaxa en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du ceftolozane et du tazobactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études de fertilité chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité et l'accouplement après l'administration intrapéritonéale de tazobactam ou l'administration intraveineuse de ceftolozane (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zerbaxa peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après administration de Zerbaxa (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Zerbaxa a été évalué dans des études cliniques de phase III contrôlées contre comparateur menées dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées (dont les pyélonéphrites) chez les patients adultes.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 3\%$ dans les essais de phase III groupés menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été les suivants : nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre et ont été généralement de sévérité légère ou modérée.

Zerbaxa a été évalué dans une étude clinique de phase III contrôlée contre comparateur chez des patients adultes atteints de pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans un essai de phase III mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été des diarrhées, des élévations de lalanine aminotransférase, et des élévations de l'aspartate aminotransférase, ces effets étant généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques chez l'adulte menées avec Zerbaxa. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) (voir tableau 4).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques chez l'adulte avec ceftolozane/tazobactam

Classe de système d'organe	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$)
Infections et infestations	Colite à <i>Clostridioides difficile</i> ²	Candidose y compris oropharyngée et vulvo vaginale ¹ , colite à <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infection urinaire fongique ¹ , infection à <i>Clostridioides difficile</i> ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose ¹	Anémie ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie ¹	Hyperglycémie ¹ , hypomagnésémie ¹ , hypophosphatémie ¹
Affections psychiatriques	Insomnie ¹ , anxiété ¹	
Affections du système nerveux	Céphalées ¹ , vertiges ¹	Accident vasculaire cérébral ischémique ¹
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire ¹ , tachyphardie ¹ , angine de poitrine ¹
Affections vasculaires	Hypotension ¹	Phlébite ¹ , thrombose veineuse ¹
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée ¹
Affections gastro-intestinales	Nausée ¹ , diarrhée ³ , constipation ¹ , vomissements ³ , douleur abdominale ¹	Gastrite ¹ , distension abdominale ¹ , dyspepsie ¹ , flatulences ¹ , iléus paralytique ¹
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Rash ¹	Urticaire ¹
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte de la fonction rénale ¹ , insuffisance rénale ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ¹ , réactions au site de perfusion ¹	
Investigations	Elévation de lalanine aminotransférase ³ , élévation de l'aspartate aminotransférase ³ , élévation des transaminases ² , test anormal de la fonction hépatique ² , augmentation des phosphatases alcalines dans le sang ² , augmentation des gamma-glutamyltransférases ²	Test de Coombs positif ³ , augmentation des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT) sériques ¹ , augmentation des phosphatases alcalines sériques ¹ , test positif à <i>Clostridioides</i> ²

¹ Spécifique aux infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës et infections urinaires compliquées, traitées par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.

² Spécifique aux pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, traitées par Zerbaxa (2 g/1 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.

³ Applicable à toutes les indications : infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës, infections urinaires compliquées et pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques, de la naissance à moins de 18 ans, est basée sur les données de sécurité de deux essais dans lesquels 70 patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées et 100 patients atteints d'infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite aiguë) ont reçu Zerbaxa. Le profil de sécurité chez ces 170 patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé dans la population adulte avec des infections intra-abdominales compliquées et des infections urinaires compliquées (y compris la pyélonéphrite aiguë). Trois effets indésirables supplémentaires ont été observés dans la population pédiatrique : neutropénie, appétit augmenté et dysgueusie (tous classés comme fréquent). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 2\%$ dans les essais pédiatriques de phase 2 groupés) survenus chez les patients recevant Zerbaxa étaient la diarrhée, l'augmentation de l'alanine aminotransférase et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase. Les données de sécurité chez les patients âgés de moins de 3 mois, atteints d'infections intra-abdominales compliquées sont limitées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Tests de laboratoire

Le test de Coombs direct peut devenir positif pendant le traitement par Zerbaxa. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 0,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 0 % chez les patients adultes recevant le comparateur dans les essais cliniques menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 31,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 3,6 % chez les patients adultes recevant du méropénème dans l'essai clinique mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 45,3 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 33,3 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené dans les infections intra-abdominales compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 29,7 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 8,7 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené sur les infections urinaires compliquées. Dans les études cliniques, aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant présenté un test de Coombs direct positif quel que soit le groupe de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a aucune expérience de surdosage avec Zerbaxa. La dose unique la plus élevée de Zerbaxa utilisée dans les essais cliniques était de 3 g/1,5 g de ceftolozane/tazobactam administrée à des volontaires sains.

En cas de surdosage, Zerbaxa doit être arrêté et un traitement symptomatique administré. Zerbaxa peut être éliminé par hémodialyse. Environ 66 % du ceftolozane, 56 % du tazobactam et 51 % du métabolite M1 du tazobactam ont été éliminés par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes, Code ATC : J01DI54.

Mécanisme d'action

Le ceftolozane est un antimicrobien de la classe des céphalosporines. Le ceftolozane exerce une activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines de liaison aux pénicillines (PLP), entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire.

Le tazobactam est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. C'est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases de Classe A moléculaire, incluant les enzymes CTX-M, SHV, et TEM. Voir ci-dessous.

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne au ceftolozane/tazobactam incluent :

- i. Production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le tazobactam (voir ci-dessous)
- ii. Modification des PLPs

Le tazobactam n'inhibe pas toutes les enzymes de classe A.

De plus, le tazobactam n'inhibe pas les types de bêta-lactamases suivants :

- i. Les enzymes AmpC (produites par les *Enterobacteriales*)
- ii. Les sérines carbapénémases (par exemple, les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- iii. Les métallo-bêta-lactamases (par exemple, la New Delhi métallo-bêta-lactamase [NDM])
- iv. Les bêta-lactamases de la classe D de Ambler (OXA-carbapénémases)

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour ceftolozane, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du ceftolozane pour la bactérie a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans des modèles animaux d'infection.

Pour tazobactam, l'index pharmacodynamique (PD) associé à l'efficacité correspond au pourcentage de l'intervalle de dose durant lequel la concentration plasmatique du tazobactam est supérieure à une valeur seuil ($T\% > \text{seuil}$). La durée pendant laquelle la concentration plasmatique se situe au-dessus d'une valeur seuil de concentration a été définie comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité du tazobactam dans des modèles non cliniques *in vitro* et *in vivo*.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont les suivantes :

		Concentrations Minimales Inhibitrices (mg/L)	
Pathogène	Type d'infection	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriales</i>	Infusions intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës* Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infusions intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës* Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 0,5	> 0,5

*Sur la base de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

**Sur la base de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, listées sous chaque indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Zerbaxa :

Infections intra-abdominales compliquées

Bactéries à Gram négatif

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries à Gram positif

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites

Bactéries à Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Bactéries à Gram négatif

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

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles à Zerbaxa en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

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

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftolozane/tazobactam :

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Population pédiatrique

Zerbaxa a été évalué dans deux essais cliniques menés en aveugle, randomisés, contrôlés par traitement actif chez des patients pédiatriques de la naissance (définie comme > 32 semaines d'âge gestationnel et \geq 7 jours après la naissance) à moins de 18 ans, un essai chez des patients présentant des infections intra-abdominales compliquées (en association avec le méthronidazole), et l'autre essai chez des patients présentant des infections urinaires compliquées et des pyélonéphrites aiguës. Les principaux objectifs de ces études étaient d'évaluer la sécurité et la tolérance du ceftolozane/tazobactam ; l'efficacité était un critère descriptif secondaire. Les patients âgés de moins de 18 ans avec un DFGe < 50 mL/min/1,73 m² (estimé à l'aide de la formule de Bedside Schwartz) ont été exclus de ces essais cliniques. De plus, les données chez les patients âgés de moins de 3 mois présentant des infections intra-abdominales compliquées sont très limitées (un patient dans le bras Zerbaxa). Le taux de guérison clinique au TOC (MITT) était de 80,0 % (56/70) pour Zerbaxa contre 100,0 % (21/21) pour le méropénème chez les patients pédiatriques présentant des infections intra-abdominales compliquées. Le taux d'éradication microbiologique au TOC (mMITT) était de 84,5 % (60/71) pour Zerbaxa contre 87,5 % (21/24) pour le méropénème chez les patients pédiatriques présentant des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zerbaxa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 250 mg à 3 g de ceftolozane et de 500 mg à 1,5 g de tazobactam. Il n'est pas observé d'accumulation notable du ceftolozane/tazobactam après plusieurs

perfusions IV d'une heure de ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g ou ceftolozane/tazobactam 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane ou du tazobactam est indépendante de la dose.

Distribution

La liaison du ceftolozane et du tazobactam aux protéines plasmatiques humaines est faible (environ 16 % à 21 % et 30 % respectivement). Chez des hommes adultes sains ($n = 51$), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (coefficient de variation CV %) de ceftolozane/tazobactam après une dose unique de 1 g/0,5 g IV était de 13,5 L (21 %) et 18,2 L (25 %) pour le ceftolozane et le tazobactam respectivement, soit similaire au volume du liquide extracellulaire.

Après des perfusions intraveineuses d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam ou d'une dose adaptée selon la fonction rénale toutes les 8 heures chez des patients adultes ventilés présentant une pneumonie confirmée ou suspectée ($N = 22$), les concentrations de ceftolozane et de tazobactam dans le liquide du revêtement épithéial pulmonaire étaient respectivement supérieures à 8 $\mu\text{g/mL}$ et 1 $\mu\text{g/mL}$ sur 100 % de l'intervalle posologique. Les rapports des valeurs moyennes d'ASC épithélium pulmonaire/plasma du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement d'environ 50 % et 62 % et sont comparables à ceux des sujets adultes sains (environ 61 % et 63 %, respectivement) recevant 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam.

Biotransformation

Le ceftolozane est éliminé dans les urines sous forme inchangée et ne semble donc pas être métabolisé de façon notable. Le cycle bêta-lactame du tazobactam est hydrolysé pour former le métabolite M1 du tazobactam, pharmacologiquement inactif.

Élimination

Le ceftolozane, tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Après administration par voie IV d'une dose unique de 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam chez des hommes adultes sains, plus de 95 % du ceftolozane étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée. Plus de 80 % du tazobactam étaient éliminés sous forme inchangée, la quantité restante étant excrétée sous forme du métabolite M1 du tazobactam. Après administration d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam, la clairance rénale du ceftolozane (3,41 - 6,69 L/h) était comparable à la clairance plasmatique (4,10 - 6,73 L/h) ainsi qu'au taux de filtration glomérulaire pour la fraction non liée, ce qui semble indiquer que le ceftolozane est éliminé par le rein via la filtration glomérulaire.

Chez les adultes sains ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination moyenne terminale du ceftolozane et du tazobactam est respectivement d'environ 3 heures et 1 heure.

Linéarité/non-linéarité

La C_{\max} et l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques du ceftolozane/tazobactam n'augmentent pas de façon notable après plusieurs perfusions IV à des doses allant jusqu'à 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane est indépendante de la dose.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du ceftolozane ont été augmentées jusqu'à 1,26 fois, 2,5 fois et 5 fois chez les adultes présentant respectivement une

insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux adultes sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du tazobactam sont respectivement augmentées jusqu'à 1,3 fois, 2 fois et 4 fois environ. Une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir des expositions systémiques comparables à celles obtenues avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, environ deux tiers de la dose administrée de ceftolozane/tazobactam sont éliminés par l'hémodialyse. Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections urinaires compliquées (y compris des pyélonéphrites aiguës) la dose recommandée est une dose de charge unique de 500 mg/250 mg de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/50 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, la dose recommandée est une dose de charge unique de 1,5 g/0,75 g de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 300 mg/150 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. En cas d'hémodialyse, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Clairance rénale augmentée

Après une perfusion intraveineuse unique d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam à des adultes dans un état critique présentant une CLcr supérieure ou égale à 180 mL/min (N = 10), les valeurs moyennes de la demi-vie terminale du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement de 2,6 heures et 1,5 heures. Les concentrations plasmatiques libres de ceftolozane étaient supérieures à 8 µg/mL sur 70 % d'une période de 8 heures ; les concentrations de tazobactam libre étaient supérieures à 1 µg / mL sur 60 % d'une période de 8 heures. Aucune adaptation de la dose de ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les adultes présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, avec une clairance rénale augmentée.

Insuffisance hépatique

Dans la mesure où le ceftolozane/tazobactam n'est pas métabolisé par le foie, la clairance systémique du ceftolozane/tazobactam ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'exposition n'a été constatée en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam en fonction de l'âge seul n'est recommandée.

Population pédiatrique

Pour les recommandations posologiques de Zerbaxa chez les patients pédiatriques présentant des infections intra-abdominales compliquées et des infections des voies urinaires compliquées, y compris des pyélonéphrites, se reporter au tableau 2 de la rubrique 4.2.

La pharmacocinétique du ceftolozane et du tazobactam chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans) a été évaluée dans une étude de Phase 1 (infection avérée ou suspectée à Gram négatif) et dans deux études de Phase 2 (menées dans des infections intra-abdominales compliquées et des infections urinaires compliquées, y compris des pyélonéphrites). Les données de ces trois études ont été regroupées et une modélisation pharmacocinétique de population a été réalisée pour estimer l'ASC et la C_{max} individuelle pédiatrique à l'état d'équilibre ainsi que pour effectuer des simulations afin d'évaluer la probabilité d'atteindre la cible PK/PD (PTA).

L'ASC et la C_{max} individuelle à l'état d'équilibre pour le ceftolozane et le tazobactam chez les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 18 ans présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections des voies urinaires compliquées étaient généralement similaires à celles des adultes.

L'expérience de l'utilisation du ceftolozane et du tazobactam chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans est limitée. Les schémas posologiques recommandés chez ces patients pédiatriques étaient basés sur des simulations réalisées à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population, et aucune différence cliniquement pertinente de l'ASC et de la C_{max} à l'état d'équilibre n'est attendue entre les patients pédiatriques de moins de 2 ans et les enfants plus âgés et les adultes.

Il n'y avait pas suffisamment de données pharmacocinétiques cliniques chez les patients pédiatriques avec un $DFGe \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections urinaires compliquées pour recommander un schéma posologique pour les patients pédiatriques avec un $DFGe \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'ASC n'a été observée pour le ceftolozane et pour le tazobactam. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

Groupe ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'ASC du ceftolozane/tazobactam n'a été observée chez les sujets caucasiens par rapport aux autres groupes ethniques. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du groupe ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée chez les animaux adultes et juvéniles, ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse avec le ceftolozane/tazobactam.

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60^e jour postnatal (JPN) aux doses maternelles de 300 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition plasmatique au ceftolozane (ASC) après une administration de 300 mg/kg/jour est inférieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée de 2 g toutes les 8 heures.

Une altération du développement péri et post-natal (poids de la portée plus faible, augmentation de la mortalité dès la naissance ou des nouveau-nés) associée à une toxicité maternelle ont été observées après administration intraperitoneale de tazobactam chez la rate.

Evaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'une des substances actives, le ceftolozane, peut présenter un risque pour les organismes vivant dans les eaux de surface (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Arginine

Acide citrique, anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution et dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou 4 jours entre 2 et 8 °C. Le médicament est photosensible et doit être protégé de la lumière lorsqu'il n'est pas conservé dans le carton d'origine.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL (verre transparent de type I) avec bouchon (en caoutchouc bromobutyle) et opercule détachable.

Boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être suivie pour préparer la solution pour perfusion.

Préparation des doses

La poudre pour solution à diluer pour perfusion de chaque flacon est reconstituée avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) par flacon ; après reconstitution, le flacon doit être agité doucement pour dissoudre la poudre. Le volume final est d'environ 11,4 mL par flacon. La concentration obtenue est d'environ 132 mg/mL (88 mg/mL de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam) par flacon.

ATTENTION : LA SOLUTION RECONSTITUÉE NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉE DIRECTEMENT.

La solution pour perfusion de Zerbaxa est limpide et incolore à légèrement jaune.

Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Voir la rubrique 4.2 pour les schémas posologiques recommandés pour Zerbaxa en fonction de l'indication et de la fonction rénale. La préparation de chaque dose est présentée ci-dessous.

Instructions pour la préparation des doses adultes dans une POCHE POUR PERFUSION :

Pour préparer la dose de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité des solutions reconstituées préparées à partir de deux flacons (environ 11,4 mL par flacon), et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL par flacon) et 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un second flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL), et transférer la dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam : prélever 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam : prélever 3,5 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam : prélever 2,9 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam : prélever 1,2 mL de solution reconstituée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Instructions pour la préparation des doses pédiatriques dans une POCHE POUR PERFUSION ou une SERINGUE POUR PERFUSION :

REMARQUE : La procédure suivante décrit les étapes pour préparer 100 mL de solution mère avec une concentration finale de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam. Le volume de cette solution mère à administrer au patient pédiatrique sera basé sur le calcul de la dose appropriée en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2). Des étapes et des calculs détaillés sont fournis.

1. Préparation de la solution mère (100 mL de ceftolozane à 10 mg/mL / tazobactam à 5 mg/mL):
Prélever la totalité du contenu (environ 11,4 mL) du flacon reconstitué à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche de perfusion contenant 89 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline normale) ou de glucose à 5 % pour injection.
2. Préparation du volume requis de solution mère pour perfusion :

- a. Calculez la quantité appropriée de Zerbaxa (en mg) pour délivrer la dose requise au patient pédiatrique. Sur la base de cette dose en mg, calculer le volume approprié de la solution mère de ceftolozane 10 mg/mL / tazobactam 5 mg/mL à administrer. Reportez-vous au tableau 5 ci-dessous pour confirmer les calculs. Notez que le tableau n'inclut PAS toutes les doses calculées possibles, mais peut être utilisé pour estimer le volume approximatif afin de vérifier le calcul.
- b. Transférer un volume correctement calculé de solution mère dans une poche de perfusion ou une seringue de perfusion de taille adéquate. Les valeurs indiquées dans le tableau 5 sont approximatives et il peut être nécessaire d'arrondir à la marque de graduation la plus proche d'une seringue de taille appropriée pour des plus petits volumes.

Tableau 5 : Préparation de Zerbaxa pour les patients pédiatriques (de la naissance* jusqu'à moins de 18 ans) à partir de la solution mère de 100 mL de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam

Dose de Zerbaxa (mg/kg)	Poids (kg)	Quantité calculée de ceftolozane (mg)	Quantité calculée de tazobactam (mg)	Volume de solution mère à administrer au patient (mL)
20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam**	50 et plus	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

*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et \geq 7 jours après la naissance.

**Les enfants pesant > 50 kg et avec un DFGe > 50 mL/min/1,73 m² ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam.

Une des substances actives, le ceftolozane, peut avoir des effets nocifs s'il atteint le milieu aquatique (voir rubrique 5.3). Ne jetez aucun médicament non utilisé ou déchet avec les eaux usées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1032/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2015

Date du dernier renouvellement : 17 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/YYYY

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerbaxa 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion
ceftolozane/tazobactam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du sulfate de ceftolozane équivalent à 1 g de ceftolozane et du tazobactam sodique équivalent à 0,5 g de tazobactam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, arginine, acide citrique anhydre

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1032/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zerbaxa 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer
ceftolozane/tazobactam

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zerbaxa 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion ceftolozane/tazobactam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zerbaxa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerbaxa
3. Comment prendre Zerbaxa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zerbaxa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zerbaxa et dans quel cas est-il utilisé ?

Zerbaxa est un médicament utilisé pour traiter diverses infections bactériennes. Il contient deux substances actives :

- Le ceftolozane, un antibiotique qui appartient au groupe des "céphalosporines" et qui peut tuer certaines bactéries pouvant causer une infection ;
- Le tazobactam, qui bloque l'action de certaines enzymes appelées bêta-lactamases. Ces enzymes rendent les bactéries résistantes au ceftolozane en dégradant l'antibiotique avant qu'il puisse agir. En bloquant leur action, le tazobactam rend le ceftolozane plus efficace pour tuer les bactéries.

Zerbaxa est utilisé dans tous les groupes d'âge pour traiter les infections compliquées de l'abdomen et des reins et du système urinaire.

Zerbaxa est également utilisé chez les adultes pour traiter une infection des poumons appelée « pneumonie ».

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zerbaxa ?

Ne prenez jamais Zerbaxa

- si vous êtes allergique au ceftolozane, au tazobactam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une allergie à des médicaments appelés « céphalosporines ».
- si vous avez eu une réaction allergique sévère (par exemple, une importante desquamation de la peau ; un gonflement du visage, des mains, des pieds, des lèvres, de la langue ou de la gorge ; ou une difficulté à avaler ou à respirer) à certains autres antibiotiques (par exemple, les pénicillines ou les carbapénèmes).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zerbaxa si vous savez que vous êtes, ou avez été antérieurement, allergique aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si une diarrhée survient en prenant Zerbaxa.

Des infections causées par des bactéries qui ne sont pas sensibles à Zerbaxa ou causées par des champignons peuvent survenir pendant ou après un traitement par Zerbaxa. Informez votre médecin si vous pensez que vous pouvez avoir une autre infection.

Le traitement par Zerbaxa entraîne parfois la production d'anticorps qui réagissent avec vos globules rouges. Si vous êtes informé du résultat anormal d'un test sanguin (appelé test de Coombs), indiquez à votre médecin que vous prenez ou avez pris récemment Zerbaxa.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans pour traiter une pneumonie en raison du manque de données sur l'utilisation dans ce groupe d'âge pour le traitement de cette infection.

Autres médicaments et Zerbaxa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent interagir avec le ceftolozane et le tazobactam. Cela inclut :

- le probénécide (un médicament contre la goutte). Il peut augmenter le temps nécessaire pour que le tazobactam soit éliminé de votre organisme.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous conseillera si vous devez recevoir Zerbaxa pendant la grossesse.

Si vous allaitez, votre médecin vous conseillera si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter ou éviter le traitement par Zerbaxa, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zerbaxa peut causer des vertiges, ce qui peut affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Zerbaxa contient du sodium

Ce médicament contient 230 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/sel de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Le flacon reconstitué avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 265 mg de sodium dans chaque flacon. Cela équivaut à 13,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre Zerbaxa ?

Votre médecin ou un autre professionnel de santé vous administrera ce médicament dans une de vos veines en perfusion (goutte à goutte) d'une heure. La dose de médicament administrée dépend de la présence ou non de problèmes rénaux.

La dose dépend du type d'infection que vous avez, de la localisation de l'infection dans votre corps et de la sévérité de l'infection. Votre médecin décidera la dose dont vous avez besoin.

Utilisation chez les adultes

La dose recommandée de Zerbaxa est 1 g de ceftolozane et 0,5 g de tazobactam ou 2 g de ceftolozane et 1 g de tazobactam toutes les 8 heures, administrée dans une de vos veines (directement dans la circulation sanguine).

La durée du traitement par Zerbaxa est généralement comprise entre 4 et 14 jours, en fonction de la sévérité et de la localisation de l'infection et de la façon dont votre organisme répond au traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée de Zerbaxa est de 20 mg/kg de ceftolozane et 10 mg/kg de tazobactam toutes les 8 heures, qui est administrée dans une de vos veines (directement dans la circulation sanguine). La dose ne doit pas dépasser 1 g de ceftolozane et 0,5 g de tazobactam.

La durée de traitement par Zerbaxa est généralement comprise entre 5 et 14 jours, en fonction de la sévérité et de la localisation de l'infection et de la façon dont votre organisme répond au traitement.

Patients ayant des problèmes rénaux

Votre médecin peut avoir besoin de diminuer la dose de Zerbaxa ou décider de la fréquence à laquelle Zerbaxa vous sera administré. Votre médecin pourra également demander une analyse de sang afin de s'assurer que vous recevez la dose appropriée, en particulier si vous devez prendre ce médicament pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus de Zerbaxa que vous n'auriez dû

Ce médicament étant donné par un médecin ou un autre professionnel de santé, il est très improbable que vous receviez trop de Zerbaxa. Toutefois, si vous avez des préoccupations, vous devriez informer votre médecin, infirmière ou pharmacien immédiatement.

Si vous arrêtez de prendre Zerbaxa

Si vous pensez que vous n'avez pas reçu une dose de Zerbaxa, informez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez ces symptômes car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- Un gonflement soudain des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue; une éruption cutanée sévère; et des problèmes de déglutition ou respiratoires. Ceux-ci peuvent être des signes d'une réaction allergique sévère (anaphylaxie) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital
- Une diarrhée qui devient sévère ou qui ne disparaît pas ou des selles contenant du sang ou du mucus pendant ou après le traitement avec Zerbaxa. Dans cette situation, vous ne devriez pas prendre de médicaments qui arrêtent ou ralentissent le transit intestinal

Adultes traités pour des infections compliquées de l'abdomen, des reins et des voies urinaires

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Maux de tête, maux de ventre, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, augmentation des enzymes hépatiques (détectée par des tests sanguins), éruption cutanée, fièvre (température élevée), diminution de la pression artérielle, diminution du potassium (détectée par des tests sanguins), augmentation du nombre de certains types de cellules sanguines appelées plaquettes, vertiges, anxiété, trouble du sommeil, réactions au site d'injection

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Inflammation du gros intestin causée par la bactérie *C. difficile*, inflammation de l'estomac, ballonnement, indigestion, excès de gaz dans l'estomac ou l'intestin, occlusion intestinale, mycose buccale (muguet), mycose (infection par une levure) des organes génitaux féminins, infection urinaire fongique, augmentation du niveau de sucre (glucose) (détectée par des tests sanguins), diminution des taux de magnésium (détectée par des tests sanguins), diminution des taux de phosphate (détectée par des tests sanguins), accident vasculaire cérébral ischémique (AVC causé par une diminution du débit sanguin dans le cerveau), irritation ou inflammation d'une veine au site d'injection, thrombose veineuse (caillot de sang dans une veine), taux faible de globules rouges dans le sang, fibrillation auriculaire (rythme cardiaque rapide ou irrégulier), rythme cardiaque rapide, angine de poitrine (douleur thoracique ou sensation d'oppression, de pression ou de lourdeur dans la poitrine), éruption cutanée avec démangeaisons ou gonflements de la peau, urticaire, test de Coombs positif (un test sanguin qui vise à détecter certains anticorps pouvant agir contre vos globules rouges), problèmes rénaux, maladies rénales, essoufflement

Effets indésirables supplémentaires observés chez les enfants et les adolescents traités pour des infections compliquées de l'abdomen et des reins et du système urinaire

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Appétit augmenté, diminution du nombre de globules blancs, altération du goût

Adultes traités pour une infection des poumons appelée «pneumonie»

Effets indésirables **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Inflammation du gros intestin due à la bactérie *C. difficile*, diarrhée, vomissements, augmentation des enzymes hépatiques (d'après des tests sanguins)

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Infection due à la bactérie *C. difficile*, test positif pour *C. difficile* (d'après un test sur les selles), test de Coombs positif (un test sanguin qui vise à détecter certains anticorps pouvant agir contre vos globules rouges)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zerbaxa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts : à conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zerbaxa

- Les substances actives sont le ceftolozane et le tazobactam.
- Chaque flacon contient du sulfate de ceftolozane équivalent à 1 g de ceftolozane et du tazobactam sodique équivalent à 0,5 g de tazobactam. Pour des doses supérieures à 1 g de ceftolozane et 0,5 g de tazobactam, deux flacons sont utilisés.
- Les autres excipients sont le chlorure de sodium, l'arginine et l'acide citrique anhydre.

Qu'est-ce que Zerbaxa et contenu de l'emballage extérieur

Zerbaxa est une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) de couleur blanche à légèrement jaune contenue dans un flacon.

Zerbaxa est présenté en boîtes contenant des flacons de 20 mL en verre transparent de type I avec bouchon (en caoutchouc bromobutyle) et opercule détachable.

Boîte de 10 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

Fabricant

FAREVA Mirabel

Route de Marsat

Riom

63963, Clermont-Ferrand Cedex 9

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dproc_lithuania@msd.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

dproc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.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 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.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 1 520 4201
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)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation des solutions

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être suivie pour préparer la solution pour perfusion.

Préparation des doses

La poudre pour solution à diluer pour perfusion de chaque flacon est reconstituée avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) par flacon ; après reconstitution, le flacon doit être agité doucement pour dissoudre la poudre. Le volume final est d'environ 11,4 mL par flacon. La concentration obtenue est d'environ 132 mg/mL (88 mg/mL de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam) par flacon.

ATTENTION : LA SOLUTION RECONSTITUÉE NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉE DIRECTEMENT.

La solution pour perfusion de Zerbaxa est limpide et incolore à légèrement jaune.

Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Après reconstitution et dilution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou 4 jours entre 2 et 8 °C. Le médicament est photosensible et doit être protégé de la lumière lorsqu'il n'est pas conservé dans le carton d'origine.

Voir la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les schémas posologiques recommandés pour Zerbaxa en fonction de l'indication et de la fonction rénale. La préparation de chaque dose est présentée ci-dessous.

Instructions pour la préparation des doses adultes dans une POCHE POUR PERFUSION :

Pour préparer la dose de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité des solutions reconstituées préparées à partir de deux flacons (environ 11,4 mL par flacon), et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL par flacon) et 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un second flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL), et transférer la dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam : prélever 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam : prélever 3,5 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam : prélever 2,9 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam : prélever 1,2 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Instructions pour la préparation des doses pédiatriques dans une POCHE POUR PERFUSION ou une SERINGUE POUR PERFUSION :

REMARQUE : La procédure suivante décrit les étapes pour préparer 100 mL de solution mère avec une concentration finale de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam. Le volume de cette solution mère à administrer au patient pédiatrique sera basé sur le calcul de la dose appropriée en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit). Des étapes et des calculs détaillés sont fournis.

1. Préparation de la solution mère (100 mL de ceftolozane à 10 mg/mL / tazobactam à 5 mg/mL) :
Prélever la totalité du contenu (environ 11,4 mL) du flacon reconstitué à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche de perfusion contenant 89 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline normale) ou de glucose à 5 % pour injection.
2. Préparation du volume requis de solution mère pour perfusion :
 - a. Calculez la quantité appropriée de Zerbaxa (en mg) pour délivrer la dose requise au patient pédiatrique. Sur la base de cette dose en mg, calculer le volume approprié de la solution mère de ceftolozane 10 mg/mL / tazobactam 5 mg/mL à administrer. Reportez-vous au tableau 1 ci-dessous pour confirmer les calculs. Notez que le tableau n'inclut PAS toutes les doses calculées possibles, mais peut être utilisé pour estimer le volume approximatif afin de vérifier le calcul.
 - b. Transférer un volume correctement calculé de solution mère dans une poche de perfusion ou une seringue de perfusion de taille adéquate. Les valeurs indiquées dans le tableau 1 sont approximatives et il peut être nécessaire d'arrondir à la marque de graduation la plus proche d'une seringue de taille appropriée pour des plus petits volumes.

Tableau 1 : Préparation de Zerbaxa pour les patients pédiatriques (de la naissance* jusqu'à moins de 18 ans) à partir de la solution mère de 100 mL de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam

Dose de Zerbaxa (mg/kg)	Poids (kg)	Quantité calculée de ceftolozane (mg)	Quantité calculée de tazobactam (mg)	Volume de solution mère à administrer au patient (mL)
20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam**	50 et plus	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

*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et \geq 7 jours après la naissance.

**Les enfants pesant > 50 kg et avec un DFGe > 50 mL/min/1,73 m² ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

Une des substances actives, le ceftolozane, peut avoir des effets nocifs s'il atteint le milieu aquatique. Ne jetez aucun médicament non utilisé ou déchet avec les eaux usées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.