

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller ceftolozansulfat motsvarande 1 g ceftolozan och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Efter beredning med 10 ml spädningsvätska är den totala volymen av lösningen i flaskan 11,4 ml, som innehåller 88 mg/ml ceftolozan och 44 mg/ml tazobaktam.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 10 mmol (230 mg) natrium.

Efter beredning med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller injektionsflaskan 11,5 mmol (265 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gulaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zerbaxa är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.2 och 5.1):

- Komlicerade intraabdominella infektioner (se avsnitt 4.4).
- Akut pyelonefrit.
- Komlicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4).

Zerbaxa är också avsett för behandling av följande infektion hos vuxna patienter (18 år och äldre) (se avsnitt 5.1):

- Sjukhusförvärdad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad intravenös dosregim för vuxna patienter med kreatininclearance >50 ml/min för respektive infektionstyp visas i tabell 1.

Tabell 1: Intravenös dos av Zerbaxa för respektive infektionstyp till vuxna patienter (18 år och äldre) med kreatininclearance* >50 ml/min

Typ av infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
Komplicerad intraabdominell infektion**	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	4-14 dagar
Komplicerad urinvägsinfektion Akut pyelonefrit	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	7 dagar
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni***	2 g ceftolozan/ 1 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	8-14 dagar

*Kreatininclearance uppskattad med Cockcroft-Gaults formel.

**Används i kombination med metronidazol vid misstanke om anaeroba patogener.

***Används i kombination med antibiotika mot grampositiva patogener när dessa är kända eller när de misstänks bidra till infektionsprocessen.

Rekommenderad intravenös dosregim för pediatrika patienter med estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) >50 ml/min/1,73 m² för respektive infektionstyp visas i tabell 2.

Tabell 2: Intravenös dos av Zerbaxa för respektive infektionstyp till pediatrika patienter (från födseln* till under 18 år) med eGFR >50 ml/min/1,73 m²**

Typ av infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
Komplicerad intraabdominell infektion***	ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt upp till en maximal dos av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam****	Var 8:e timme	1 timme	5-14 dagar*****
Komplicerad urinvägsinfektion Akut pyelonefrit	ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt upp till en maximal dos av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam****	Var 8:e timme	1 timme	7-14 dagar*****

*Definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥7 dagar postnatal ålder.

**eGFR uppskattad med Bedside Schwartz ekvation.

***Används i kombination med metronidazol vid misstanke om anaeroba patogener.

****Barn som väger >50 kg bör inte överskrida den maximala dosen av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam.

*****Den totala behandlingsdurationen som visas kan inkludera intravenös behandling med Zerbaxa följt av lämplig oral behandling.

Särskilda populationer

Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering behövs till äldre enbart baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance >50 ml/min) behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Till vuxna patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion och till vuxna patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys ska dosen justeras enligt tabell 3 (se avsnitt 5.1 och 6.6).

Tabell 3: Rekommenderad intravenös dosregim för Zerbaxa till vuxna patienter (18 år och äldre) med kreatininclearance* ≤ 50 ml/min

Uppskattad kreatininclearance (ml/min)*	Komplicerade intraabdominella infektioner, komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit**	Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**
30-50	500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme	1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme
15-29	250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme	500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme
Terminal njursvikt med hemodialys	En laddningsdos på 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam, följt av en underhållsdos efter 8 timmar på 100 mg ceftolozan/50 mg tazobaktam som därefter administreras var 8:e timme under resten av behandlingsperioden (på hemodialysdagar ska dosen ges så snart som möjligt efter avslutad hemodialys)	En laddningsdos på 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobaktam, följt av en underhållsdos efter 8 timmar på 300 mg ceftolozan/150 mg tazobaktam som därefter administreras var 8:e timme under resten av behandlingsperioden (på hemodialysdagar ska dosen ges så snart som möjligt efter avslutad hemodialys)

*Kreatininclearance uppskattad med Cockcroft-Gaults formel.

**Alla doser av Zerbaxa administreras intravenöst under 1 timme och rekommenderas för alla indikationer. Behandlingsdurationen ska följa rekommendationerna i tabell 1.

Det finns otillräcklig information för att rekommendera en dosregim för pediatrika patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller terminal njursvikt (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ceftolozan/tazobaktam för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts för sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Administreringssätt

Zerbaxa ska administreras genom intravenös infusion under 1 timme för alla doser.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Se avsnitt 6.2 för inkompatibiliteter.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot någon antibiotika av typen cefalosporiner.
- Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) kan förekomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Om en allvarlig allergisk reaktion uppkommer under behandlingen med ceftolozan/tazobaktam ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Patienter med anamnes på överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot ceftolozan/tazobaktam.

Ceftolozan/tazobaktam är kontraindicerat hos patienter med anamnes på överkänslighet mot ceftolozan, tazobaktam eller cefalosporiner (se avsnitt 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam är även kontraindicerat hos patienter med svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot andra typer av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer) (se avsnitt 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam bör användas med försiktighet hos patienter med anamnes på någon annan typ av överkänslighetsreaktion mot penicilliner eller andra betalaktamantibiotika.

Påverkan på njurfunktionen

Försämrad njurfunktion har observerats hos vuxna patienter som fått ceftolozan/tazobaktam.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ceftolozan/tazobaktam ska justeras med hänsyn till njurfunktionen (se avsnitt 4.2, tabell 3).

I kliniska studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit var effekten av ceftolozan/tazobaktam lägre hos vuxna patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med hos patienter med normal eller lätt nedsatt njurfunktion vid ”baseline”.

Patienter som har nedsatt njurfunktion vid start av behandling ska kontrolleras ofta avseende förändringar av njurfunktionen under behandlingen och dosen ceftolozan/tazobaktam ska justeras efter behov.

Begränsningar i kliniska data

Patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med svår neutropeni och patienter med terminal njursvikt som får hemodialys exkluderades från kliniska studier.

Komplicerade intraabdominella infektioner

I en prövning på vuxna patienter med komplicerade intraabdominella infektioner var den vanligaste diagnosen appendixperforation eller periappendikulär abscess (420/970 patienter [43,3 %]), av vilka 137/420 (32,6 %) hade diffus peritonit vid ”baseline”. Ungefär 82 % av alla patienter i studien hade APACHE II-poäng (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) på <10 och 2,3 % hade bakteriemi vid ”baseline”. Hos de kliniskt utvärderingsbara patienterna var frekvensen klinisk bot för ceftolozan/tazobaktam 95,9 % hos 293 patienter under 65 års ålder och 87,8 % hos 82 patienter i åldern 65 år eller äldre.

Komplicerade urinvägsinfektioner

Det finns endast begränsade data om den kliniska effekten hos vuxna patienter med komplicerad infektion i de nedre urinvägarna. I en randomiserad studie med aktiv kontroll hade 18,2 % (126/693) av de mikrobiologiskt utvärderingsbara patienterna en komplicerad infektion i nedre urinvägarna, varav 60/126 patienter behandlades med ceftolozan/tazobaktam. En av dessa 60 patienter hade bakteriemi vid ”baseline”.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med ceftolozan/tazobaktam (se avsnitt 4.8). Dessa typer av infektioner kan variera i svårighetsgrad från lindriga till livshotande. Det är därför viktigt att ha denna diagnos i åtanke hos patienter som får diarré under eller efter administrering av ceftolozan/tazobaktam. I dessa fall bör man överväga att sätta ut behandlingen med ceftolozan/tazobaktam och att sätta in understödjande behandling tillsammans med specifik behandling mot *Clostridioides difficile*.

Icke känsliga mikroorganismer

Användning av ceftolozan/tazobaktam kan resultera i överväxt av icke-känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under eller efter behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

Ceftolozan/tazobaktam har ingen effekt på bakterier som producerar betalaktamasenzymer som både kan bryta ned ceftolozan och inte hämmas av tazobaktam-komponenten (se avsnitt 5.1).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test) och potentiell risk för hemolytisk anemi

Utveckling av ett positivt direkt antiglobulintest (DAGT) kan ske under behandling med ceftolozan/tazobaktam (se avsnitt 4.8). Det fanns inga tecken på hemolys hos patienter som fick positivt DAGT vid behandling i kliniska studier.

Natriumhalt

Varje injektionsflaska ceftolozan/tazobaktam innehåller 230 mg natrium motsvarande 11,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna. En injektionsflaska beredd med 10 ml 0,9 % natriumkloridlösning för injektion (fysiologisk koksaltlösning) innehåller 265 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 13,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan ceftolozan/tazobaktam och substrat, hämmare och inducerare av cytokrom P450-enzym (CYP-enzym) baserat på *in vitro*- och *in vivo*-studier.

In vitro-studier visade att ceftolozan, tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 inte hämmade CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och inte inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Ceftolozan och tazobaktam utgjorde inte substrat för P-gp eller BCRP och tazobaktam var inte ett substrat för OCT2 vid terapeutiska plasmakoncentrationer *in vitro*. *In vitro*-data tyder på att ceftolozan inte hämmar P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K vid terapeutiska plasmakoncentrationer *in vitro*. *In vitro*-data tyder på att varken tazobaktam eller tazobaktam-metaboliten M1 hämmar transportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Tazobaktam är ett substrat för OAT11 och OAT13. *In vitro* hämmade tazobaktam de humana transportörerna OAT1 och OAT3 med IC₅₀-värden på 118 respektive 147 µg/ml. Samtidig administrering av ceftolozan/tazobaktam med OAT1- och OAT3-substratet furosemid i en klinisk studie ökade inte signifikant plasmaexponeringen av furosemid (kvoterna mellan de geometriska medelvärdena var 0,83 och 0,87 för C_{max} respektive AUC). Emellertid kan aktiva substanser som hämmar OAT1 eller OAT3 (t.ex. probenecid) öka plasmakoncentrationerna av tazobaktam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av ceftolozan/tazobaktam hos gravida kvinnor. Tazobaktam passerar över placenta. Det är inte känt om ceftolozan passerar över placenta.

Djurstudier med tazobaktam har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) utan evidens för teratogena effekter. Studier med ceftolozan på möss och råttor har inte visade någon evidens för reproduktionstoxicitet eller teratogenicitet. Ceftolozan administrerat till råttor under dräktighet och digivning var associerat med en minskning av akustisk "startle response" (stark reaktion vid plötsligt ljud) hos hanungar på postnatal dag (PND) 60 (se avsnitt 5.3).

Zerbaxa ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för kvinnan och fostret.

Amning

Det är okänt om ceftolozan och tazobaktam utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zerbaxa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av ceftolozan och tazobaktam på fertiliteten hos människor har inte studerats. Fertilitetsstudier på råttor visade ingen effekt på fertilitet och parning efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller intravenös administrering av ceftolozan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zerbaxa kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av Zerbaxa (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Zerbaxa utvärderades i jämförande, kontrollerade kliniska fas 3-studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) hos vuxna patienter.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 3\%$ i sammanlagda fas 3-studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var illamående, huvudvärk, förstoppning, diarré och feber och de var i allmänhet lindriga eller måttliga.

Zerbaxa utvärderades i en jämförande, kontrollerad klinisk fas 3-studie av vuxna patienter med sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 5\%$ i fas 3-studien av sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var diarré, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) och de var i allmänhet lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats under de kliniska studierna av Zerbaxa hos vuxna. Biverkningarna är klassificerade efter MedDRA organsystemklass och frekvens. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) (se tabell 4).

Tabell 4. Biverkningar som identifierats under de kliniska studierna av ceftolozan/tazobaktam hos vuxna

Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer	<i>Clostridioides difficile</i> -kolit ²	Candidiasis inklusive orofaryngeal och vulvovaginal ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -kolit ¹ , svamporsakad urinvägsinfektion ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -infektion ²
Blodet och lymfsystemet	Trombocytos ¹	Anemi ¹
Metabolism och nutrition	Hypokalemi ¹	Hyperglykemi ¹ , hypomagnesemi ¹ , hypofosfatemi ¹
Psykiska störningar	Sömnlöshet ¹ , ångest ¹	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ¹ , yrsel ¹	Ischemisk stroke ¹
Hjärtat		Förmaksflimmer ¹ , takykardi ¹ , angina pectoris ¹
Blodkärl	Hypotoni ¹	Flebit ¹ , venös trombos ¹
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ¹
Magtarmkanalen	Illamående ¹ , diarré ³ , förstoppning ¹ , kräkning ³ , buksmärta ¹	Gastrit ¹ , uppsvälld buk ¹ , dyspepsi ¹ , flatulens ¹ , paralytisk ileus ¹
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ¹	Urtikaria ¹
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion ¹ , njursvikt ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber ¹ , reaktioner vid infusionsstället ¹	
Undersökningar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ³ , förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ³ , förhöjda transaminaser ² , onormal leverfunktionstest ² , förhöjda alkaliska fosfataser i blodet ² , förhöjt gamma-glutamyl transpeptidas (GGT) ²	Positivt Coombs test ³ , förhöjt serum gamma-glutamyl transpeptidas (GGT) ¹ , förhöjt serum alkaliskt fosfatat ¹ , positivt <i>Clostridioides difficile</i> -test ²

¹ Specifikt för indikationerna komplicerade intraabdominella infektioner, akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner behandlade med Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenöst var 8:e timme) under upp till 14 dagar.

² Specifikt för indikationen sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni behandlad med Zerbaxa (2 g/1 g intravenöst var 8:e timme) under upp till 14 dagar.

³ Gäller alla indikationerna: komplicerade intraabdominella infektioner, akut pyelonefrit, komplicerade urinvägsinfektioner och sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Pediatrik population

Säkerhetsbedömningen hos pediatrika patienter från födseln till under 18 år baseras på säkerhetsdata från två studier där 70 patienter med komplicerad intraabdominell infektion och 100 patienter med komplicerad urinvägsinfektion (inklusive akut pyelonefrit) fick Zerbaxa. Säkerhetsprofilen hos dessa 170 pediatrika patienter liknade i allmänhet den som observerades hos den vuxna populationen med

komplikerad intraabdominell infektion och komplikerad urinvägsinfektion (inklusive akut pyelonefrit). Tre ytterligare biverkningar observerades hos den pediatrika populationen: neutropeni, ökad aptit och dysgeusi (samtliga med frekvens ”vanliga”). De vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$ i sammanlagda pediatrika fas 2-studier) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var diarré, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT). Säkerhetsdata från patienter yngre än 3 månaders ålder med komplikerad intraabdominell infektion är begränsade.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Laboratorievärden

Utveckling av ett positivt direkt Coombs test kan ske under behandling med Zerbaxa. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 0,2 % hos patienter som fick Zerbaxa och 0 % hos patienter som fick komparatorn i kliniska studier av komplikerade intraabdominala infektioner och komplikerade urinvägsinfektioner hos vuxna. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 31,2 % hos patienter som fick Zerbaxa och 3,6 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier vid sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni hos vuxna. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 45,3 % hos patienter som fick Zerbaxa och 33,3 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier av komplikerade intraabdominella infektioner hos barn. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 29,7 % hos patienter som fick Zerbaxa och 8,7 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier av komplikerade urinvägsinfektioner hos barn. I kliniska studier fanns inga tecken på hemolys i någon behandlingsgrupp hos patienter som utvecklade ett positivt direkt Coombs test.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med Zerbaxa. Den högsta singeldos av Zerbaxa som användes i kliniska studier var 3 g/1,5 g av ceftolozan/tazobaktam administrerat till friska försökspersoner.

I händelse av överdosering ska behandlingen med Zerbaxa sättas ut och generell symtomatisk behandling ges. Zerbaxa kan elimineras med hemodialys. Cirka 66 % av ceftolozan, 56 % av tazobaktam och 51 % av tazobaktam-metaboliten M1 eliminerades genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga cefalosporiner och penemer, ATC-kod: J01DI54.

Verkningsmekanism

Ceftolozan tillhör cefalosporinklassen av antibakteriella medel. Ceftolozan utövar baktericid aktivitet genom att binda till viktiga penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av cellväggssyntesen hos bakterierna och efterföljande celldöd.

Tazobaktam är en betalaktam som strukturellt liknar penicillin. Det är en hämmare av många molekylära klass A-betalaktamaser, inkluderande CTX-M, SHV och TEM enzymer. Se nedan.

Resistensmekanismer

Mekanismerna för bakteriell resistens mot ceftolozan/tazobaktam innefattar:

- i. produktion av betalaktamaser, som kan hydrolysera ceftolozan och som inte inhiberas av tazobaktam (se nedan)
- ii. modifiering av penicillinbindande proteiner.

Tazobaktam inhiberar inte alla klass A-enzym.

Tazobaktam inhiberar inte heller följande typer av betalaktamaser:

- i. AmpC enzym (producerade av Enterobacter)
- ii. Serinbaserade karbapenemaser (t.ex. *Klebsiella pneumoniae*-karbapenemaser [KPC])
- iii. Metallobetalaktamaser (t.ex. New Delhi metallobetalaktamas [NDM])
- iv. Ambler klass D betalaktamaser (oxakarbapenemaser).

Farmakokinetisk/farmakodynamiskt förhållande

För ceftolozan har tiden då plasmakoncentrationen överstiger minsta inhiberande koncentration av ceftolozan för den infektiösa organismen visat sig vara den bästa prediktorn för effekt i infektionsmodeller på djur.

För tazobaktam visades PD-index associerat med effekt vara den procentandel av dosintervallet under vilket plasmakoncentrationen översteg ett tröskelvärde (%T>tröskelvärde). Tiden över tröskelkoncentrationen har visat sig vara den parameter som bäst förutsäger effekten av tazobaktam i icke-kliniska *in vitro* och *in vivo* modeller.

Brytpunkter för resistensbestämning

Brytpunkterna för minsta inhiberande koncentration enligt "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) är:

Patogen	Typ av infektion	Minsta Inhiberande Koncentration (mg/l)	
		Känsliga	Resistenta
Enterobacter	Komplicerade intraabdominella infektioner* Komplicerade urinvägsinfektioner* Akut pyelonefrit* Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplicerade intraabdominella infektioner* Komplicerade urinvägsinfektioner* Akut pyelonefrit* Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**	$\leq 0,5$	$> 0,5$

*Baserat på 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme.

**Baserat på 2 g ceftolozan/1 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot de patogener som anges under respektive indikation och som var känsliga för Zerbaxa *in vitro*:

Komplicerade intraabdominella infektioner

Gramnegativa bakterier

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampositiva bakterier

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit

Gramnegativa bakterier

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Sjukhusförvärdad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Gramnegativa bakterier

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för Zerbaxa i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro-data tyder på att följande arter inte är känsliga för ceftolozan/tazobaktam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatrik population

Zerbaxa utvärderades i två blindade, randomiserade kliniska studier med aktiv kontroll hos pediatrika patienter från födseln (definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥ 7 dagar postnatal ålder) till under 18 år. Den ena studien hos patienter med komplicerade intraabdominella infektioner (i kombination med metronidazol) och den andra hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit. De primära effektmått i dessa studier var att utvärdera säkerhet och tolerabilitet för ceftolozan/tazobaktam; effekt var ett sekundärt deskriptivt effektmått. Patienter under 18 år med eGFR <50 ml/min/1,73 m² (uppskattat med Bedside Schwartz ekvation) exkluderades från

de kliniska studierna. Data från patienter under 3 månaders ålder med komplicerade intraabdominella infektioner är dessutom mycket begränsad (en patient i behandlingsgruppen som fick Zerbaxa). Frekvensen för kliniskt tillfrisknande vid behandlingskontroll (Test Of Cure, TOC) av ”modified-intent-to-treat” (MITT) var 80,0 % (56/70) för Zerbaxa jämfört med 100,0 % (21/21) för meropenem hos pediatrika patienter med komplicerade intraabdominella infektioner. Frekvensen för mikrobiologisk eradikering vid TOC av mikrobiologisk ”modified-intent-to-treat” (mMITT) var 84,5 % (60/71) för Zerbaxa jämfört med 87,5 % (21/24) för meropenem hos pediatrika patienter med akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zerbaxa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

C_{max} och AUC för ceftolozan/tazobaktam ökar approximativt i proportion till dosen inom ett singeldosintervall för ceftolozan på 250 mg till 3 g och för tazobaktam på 500 mg till 1,5 g. Ingen avsevärd ackumulering av ceftolozan/tazobaktam observerades efter flera 1-timmes intravenösa infusioner av 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam eller 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam administrerade var 8:e timme under upp till 10 dagar till friska vuxna med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för ceftolozan eller tazobaktam är oberoende av dosen.

Distribution

Bindningen av ceftolozan och tazobaktam till humana plasmaproteiner är låg (cirka 16-21 % respektive 30 %). Medelvärdet (variationskoefficient, CV %) för distributionsvolymen vid steady-state för ceftolozan/tazobaktam hos friska vuxna män ($n = 51$) efter en i.v. engångsdos på 1 g/0,5 g var 13,5 l (21 %) och 18,2 l (25 %) för ceftolozan respektive tazobaktam, vilket är jämförbart med den extracellulära vätskevolymen.

Efter 1-timmes intravenös infusion av 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam, eller justerat baserat på njurfunktion, var 8:e timme till ventilerade vuxna patienter med bekräftad eller misstänkt lunginflammation ($N=22$), var koncentrationen ceftolozan och tazobactam i lungepitelvätska högre än 8 mikrog/ml respektive 1 mikrog/ml, i över 100 % av doseringsintervallet. Genomsnittliga AUC-kvoter mellan epitelvätska och plasma i lungan var för ceftolozan och tazobaktam ungefär 50 % respektive 62 % och liknar de hos friska vuxna försökspersoner (cirka 61 % respektive 63 %) som fick 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam.

Metabolism

Ceftolozan elimineras i urinen som oförändrad modersubstans och förefaller således inte metaboliseras i någon nämnvärd omfattning. Betalaktamringen i tazobaktam hydrolyseras så att den farmakologiskt inaktiva tazobaktam-metaboliten M1 bildas.

Eliminering

Ceftolozan, tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 elimineras via njurarna. Efter administrering av en i.v. engångsdos på 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam till friska vuxna män utsöndrades mer än 95 % av ceftolozanet i urinen som oförändrad modersubstans. Mer än 80 % av tazobaktam utsöndrades som moderföreningen medan resterande mängd utsöndrades som tazobaktam-metaboliten M1. Efter en engångsdos av ceftolozan/tazobaktam var njurclearance för ceftolozan (3,41-6,69 l/h) jämförbar med plasmaclearance (4,10-6,73 l/h) och jämförbar med den glomerulära filtrationshastigheten för den obundna fraktionen, vilket tyder på att ceftolozan elimineras via njurarna genom glomerulär filtration.

Den genomsnittliga terminala eliminationshalveringstiden för ceftolozan och tazobaktam hos friska vuxna med normal njurfunktion är cirka 3 timmar respektive 1 timme.

Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{\max}$ och AUC för ceftolozan/tazobaktam ökar i proportion till dosen. Plasmanivåerna av ceftolozan/tazobaktam ökar inte nämnvärt efter multipla i.v. infusioner på upp till 2,0 g/1,0 g givet var 8:e timme under upp till 10 dagar hos friska vuxna med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för ceftolozan är oberoende av dosen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ceftolozan/tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 elimineras via njurarna.

Det dosnormaliserade geometriska medelvärde för AUC för ceftolozan ökade upp till 1,26 gånger, 2,5 gånger respektive 5 gånger hos vuxna med lindrig, måttlig respektive svår njurfunktionsnedsättning, jämfört med friska vuxna med normal njurfunktion. Motsvarande dosnormaliserade geometriska medelvärde för AUC för tazobaktam ökade upp till cirka 1,3 gånger, 2 gånger respektive 4 gånger. För att bibehålla likartade systemiska exponeringar som för patienter med normal njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2).

Hos vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys elimineras ungefär två tredjedelar av den administrerade ceftolozan/tazobaktamdosen genom hemodialys. Rekommenderad dos till vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys vid komplicerade intraabdominella infektioner eller komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive akut pyelonefrit) är en enstaka laddningsdos på 500 mg/250 mg ceftolozan/tazobaktam följt av en underhållsdos på 100 mg/50 mg ceftolozan/tazobaktam administrerad var 8:e timme under resten av behandlingsperioden. Den rekommenderade dosen till vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys vid sjukhusförvärdad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni är en laddningsdos på 1,5 g/0,75 g ceftolozan/tazobaktam följt av en underhållsdos på 300 mg/150 mg ceftolozan/tazobaktam som administreras var 8:e timme under den återstående behandlingsperioden. Vid hemodialys bör dosen ges omedelbart efter avslutad dialys (se avsnitt 4.2).

Förhöjt renalt clearance

Efter en enstaka 1-timmars intravenös infusion av 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam till kritiskt sjuka vuxna med $CrCl$ högre än eller lika med 180 ml/min ($N=10$) var medelvärde för terminal halveringstid av ceftolozan och tazobaktam 2,6 timmar respektive 1,5 timmar. Plasmakoncentrationen av fritt ceftolozan var högre än 8 mikrog/ml över 70 % av en 8 timmars period, koncentrationen av fritt tazobaktam var högre än 1 mikrog/ml över 60 % av en 8 timmars period. Ingen dosjustering av ceftolozan/tazobaktam är rekommenderad hos vuxna med sjukhusförvärdad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni med förhöjt renalt clearance.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom ceftolozan/tazobaktam inte genomgår levermetabolism förväntas inte systemisk clearance för ceftolozan/tazobaktam påverkas av nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för ceftolozan/tazobaktam till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader för exponeringen med avseende på ålder. Ingen dosjustering av ceftolozan/tazobaktam enbart baserat på ålder rekommenderas.

Pediatrika patienter

För dosrekommendationer för Zerbaxa till pediatrika patienter med komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit, se tabell 2 i avsnitt 4.2.

Farmakokinetiken för ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter (under 18 år) utvärderades i en fas 1-studie (vid bevisad eller misstänkt gramnegativ infektion) och två fas 2-studier (vid

komplikerade intraabdominella infektioner och komplikerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit). Data från dessa tre studier slogs samman och populationsfarmakokinetiska modeller användes för att uppskatta individuell pediatrik steady-state AUC och $C_{\max}$ samt för att utföra simuleringar för att bedöma sannolikheten att kunna uppnå kriterierna för farmakokinetik/farmakodynamik i populationen (probability of target attainment, PTA).

Den individuella steady-state AUC och $C_{\max}$ för ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter från 2 år till under 18 år med komplikerade intraabdominella infektioner eller komplikerade urinvägsinfektioner liknade i allmänhet den hos vuxna. Det finns begränsad användningserfarenhet av ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter under 2 år. De rekommenderade dosregimerna hos dessa pediatrika patienter baserades på simuleringar utförda med populationsfarmakokinetiska modeller och inga kliniskt relevanta skillnader i steady-state AUC och $C_{\max}$ förväntas mellan pediatrika patienter under 2 år och äldre barn och vuxna.

Det fanns inte tillräckligt med kliniska farmakokinetiska data hos pediatrika patienter med eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² med komplikerade intraabdominella infektioner eller komplikerade urinvägsinfektioner för att rekommendera en dosregim till pediatrika patienter med eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m².

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC för ceftolozan och tazobaktam. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på kön.

Etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC för ceftolozan/tazobaktam hos kaukasier jämfört med andra etniciteter. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet hos vuxna och unga djur eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ceftolozan/tazobaktam.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans: ceftolozan administrerat till råttor under dräktighet och digivning var associerat med en minskning av akustisk "startle response" (stark reaktion vid plötsligt ljud) hos hanungar på postnatal dag (PND) 60 vid maternella doser på 300 och 1 000 mg/kg/dag. En dos på 300 mg/kg/dag till råttor var associerad med ett plasmaexponeringsvärde (AUC) för ceftolozan lägre än plasma-AUC-värdet för ceftolozan vid den högsta rekommenderade humana dosen av 2 gram var 8:e timme.

Peri/postnatal utveckling var försämrad (lägre vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda, ökad dödlighet hos ungarna) parallellt med maternell toxicitet efter intraperitoneal administrering av tazobaktam till råttor.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att en av de aktiva substanserna, ceftolozan, kan utgöra en risk för ytvattenlevande vattendjur (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Arginin
Vattenfri citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid förvaring i 24 timmar vid rumstemperatur eller i 4 dygn vid 2-8 °C. Läkemedlet är ljuskänsligt och ska skyddas från ljus när det inte förvaras i originalförpackningen.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska (ofärgat typ I-glas) med propp (brombutylgummi) och ”flip-off”-förslutning. Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Aseptisk teknik måste tillämpas vid beredning av infusionslösningen.

Beredning av doser

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning bereds med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Därefter skakas flaskan försiktigt så att pulvret löses upp. Den slutliga volymen för varje injektionsflaska är cirka 11,4 ml. Den erhållna koncentrationen för varje injektionsflaska är cirka 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan och 44 mg/ml tazobaktam).

VARNING: DEN BEREDDA LÖSNINGEN ÄR INTE AVSEDD FÖR DIREKT INJEKTION.

Zerbaxa infusionsvätska, lösning är klar och färglös till svagt gul.

Färgvariationer inom detta område påverkar inte läkemedlets potens.

Se avsnitt 4.2 för rekommenderad dosregim för Zerbaxa baserad på indikation och njurfunktion. Beredning av varje dos visas nedan.

Instruktioner för beredning av doser till vuxna i INFUSIONSPÅSE

För beredning av dosen 2 g ceftolozan/1 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml per injektionsflaska) från två beredda injektionsflaskor med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från en beredd injektionsflaska och 5,7 ml från en andra beredd injektionsflaska med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam: dra upp 5,7 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 300 mg ceftolozan/150 mg tazobaktam: dra upp 3,5 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam: dra upp 2,9 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 100 mg ceftolozan/50 mg tazobaktam: dra upp 1,2 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

Instruktioner för beredning av pediatrika doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA

OBSERVERA: Följande procedur beskriver stegen för att bereda 100 ml stamlösning med en slutkoncentration på 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam. Volymen av stamlösningen som ska administreras till den pediatrika patienten baseras på att beräkna lämplig dos baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2 i produktresumén). Detaljerade steg och beräkningar tillhandahålls nedan.

1. Beredning av stamlösning (100 ml av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam):
Dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) av den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 89 ml 0,9 % natriumklorid, injektionsvätska, lösning (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos, injektionsvätska, lösning.
2. Beredning av erforderlig volym stamlösning för infusionsvätska:
 - a. Beräkna lämplig mängd Zerbaxa (i mg) för att erhålla önskad dos till den pediatrika patienten. Beräkna lämplig volym av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam stamlösning att administrera, baserat på denna dos i mg. Se tabell 5. för att bekräfta beräkningarna. Observera att tabellen INTE inkluderar alla möjliga beräkningar utan kan användas för att uppskatta ungefärlig volym för att verifiera beräkningen.

- b. Överför en lämplig beräknad volym av stamlösningen till infusionspåse eller infusionsspruta av lämplig storlek. Tabell 5 visar ungefärliga värden och det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste graderingsmärke på en spruta av lämplig storlek för mindre volymer.

Tabell 5: Beredning av Zerbaxa för pediatrika patienter (från födseln* till under 18 år) från 100 ml stamlösning av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam

Zerbaxa dos (mg/kg kroppsvikt)	Vikt (kg)	Beräknad mängd ceftolozan (mg)	Beräknad mängd tazobaktam (mg)	Volym stamlösning att administrera till patient (ml)
ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/ tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt**	50 och uppåt	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

*Definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥ 7 dagar postnatal ålder.

**Barn som väger >50 kg och med eGFR >50 ml/min/1,73 m² bör inte överskrida den maximala dosen av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam.

En av de aktiva substanserna, ceftolozan, kan ha skadliga effekter om den når vattenmiljön (se avsnitt 5.3). Kasta inte bort oanvänt läkemedel eller avfall via avloppsvatten. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder hjälper till att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1032/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 17 april 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
ceftolozan/tazobaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller ceftolozansulfat motsvarande 1 g ceftolozan och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, arginin, vattenfri citronsyra

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1032/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver till koncentrat
ceftolozan/tazobaktam

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För i.v. användning efter beredning och spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ceftolozan/tazobaktam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zerbaxa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zerbaxa
3. Hur du tar Zerbaxa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zerbaxa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zerbaxa är och vad det används för

Zerbaxa är ett läkemedel som används för att behandla flera olika infektioner orsakade av bakterier. Det innehåller två aktiva substanser:

- Cefotolozan, ett antibiotika som tillhör gruppen "cefalosporiner" och som kan döda vissa typer av bakterier som kan orsaka infektion.
- Tazobaktam som blockerar effekten av vissa enzymer som kallas beta-laktamaser. Dessa enzymer gör bakterier resistent mot cefotolozan genom att bryta ner antibiotikan innan det kan verka. Genom att blockera enzyrnas verkan gör tazobaktam cefotolozan mer effektivt på att döda bakterier.

Zerbaxa används i alla åldersgrupper för att behandla komplicerade infektioner i buken, njurarna och urinvägarna.

Zerbaxa används också till vuxna för att behandla lunginflammation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zerbaxa

Ta inte Zerbaxa:

- om du är allergisk mot cefotolozan, tazobaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot läkemedel av typen cefalosporiner
- om du har haft en svår allergisk reaktion (t.ex. svår hudfjällning, svullnad i ansikte, händer, fötter, läppar, tunga eller svalg, eller svårigheter att svälja eller andas) mot vissa andra antibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zerbaxa om du vet att du är eller tidigare har varit allergisk mot cefalosporiner, penicilliner eller andra antibiotika.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du får diarré när du tar Zerbaxa.

Infektioner orsakade av bakterier som inte är känsliga för Zerbaxa eller orsakade av svamp kan förekomma under eller efter behandling med Zerbaxa. Tala med läkare om du tror att du har fått en ny infektion.

Behandling med Zerbaxa orsakar ibland produktion av antikroppar som reagerar med dina röda blodkroppar. Om du får veta att du har ett onormalt blodprov (så kallat ”Coombs test”), tala om för läkaren att du tar eller nyligen har tagit Zerbaxa.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn under 18 år för att behandla lunginflammation eftersom det inte finns tillräckligt med information om användning i denna åldersgrupp för behandling av denna infektion.

Andra läkemedel och Zerbaxa

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av ceftolozan och tazobaktam. Dit hör:

- Probenecid (ett läkemedel mot gikt). Detta kan göra att det tar längre tid för tazobaktam att gå ur kroppen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att avgöra om du ska få Zerbaxa under graviditeten.

Om du ammar kommer din läkare att avgöra om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zerbaxa baserat på nyttan av amningen för barnet och fördelarna med behandlingen för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Zerbaxa kan orsaka yrsel, vilket kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Zerbaxa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 230 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 11,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Efter beredning med 10 ml 0,9 % natriumklorid (fysiologisk koksaltlösning) för injektion innehåller varje injektionsflaska 265 mg natrium. Detta motsvarar 13,3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du tar Zerbaxa

Din läkare eller annan sjukvårdspersonal ger dig läkemedlet i ett av dina blodkärl genom en infusion (dropp) som pågår i 1 timme. Vilken dos av läkemedlet du får beror på om du har problem med njurarna eller inte.

Dosen beror på vilken typ av infektion du har, var i din kropp infektionen sitter och hur allvarlig infektionen är. Läkaren kommer att bestämma vilken dos du behöver.

Användning för vuxna

Rekommenderad dos av Zerbaxa är 1 g ceftolozan och 0,5 g tazobaktam eller 2 g ceftolozan och 1 g tazobaktam var 8:e timme som du får i ett av dina blodkärl (direkt in i blodet).

Behandlingen med Zerbaxa pågår normalt i 4-14 dagar, beroende på hur svår infektionen är, var den sitter och på hur din kropp reagerar på behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderad dos av Zerbaxa är ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt och tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme som du får i ett av dina blodkärl (direkt in i blodet). Dosen bör inte överskrida 1 g ceftolozan och 0,5 g tazobaktam.

Behandling med Zerbaxa pågår normalt i 5-14 dagar, beroende på hur svår infektionen är, var den sitter och på hur din kropp reagerar på behandlingen.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan behöva minska dosen av Zerbaxa eller avgöra hur ofta läkemedlet ska ges till dig. Eventuellt kommer din läkare också att vilja ta blodprov för att kontrollera att du får lämplig dos av läkemedlet, i synnerhet om du behöver använda läkemedlet under lång tid.

Om du tagit för stor mängd av Zerbaxa

Eftersom läkemedlet ges av läkare eller annan sjukvårdspersonal är det mycket osannolikt att du kommer att få för mycket Zerbaxa, men om du är orolig bör du låta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal veta det omedelbart.

Om du slutar att ta Zerbaxa

Om du tror att du har missat att få en dos av Zerbaxa ska du genast kontakta läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med läkare om du får dessa symtom eftersom du kan behöva akut behandling:

- Plötslig svullnad i läppar, ansikte, svalg eller tunga, svåra hudutslag och problem att svälja eller andas. Dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) och kan vara livshotande.
- Diarré som blir allvarlig eller inte går över eller blod eller slem i avföringen under eller efter behandling med Zerbaxa. I en sådan situation ska du inte ta läkemedel som stoppar eller ger långsamma tarmrörelser.

Vuxna behandlade för komplicerade infektioner i buken, njurarna och urinvägarna

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Huvudvärk, magont, förstoppning, diarré, illamående, kräkning, förhöjda värden av leverenzym (i blodprov), hudutslag, feber (hög kroppstemperatur), blodtryckssänkning, minskad nivå av kalium (i blodprov), ökat antal av en viss typ av blodkroppar som kallas blodplättar, yrsel, ångest, sömnsvårigheter, reaktioner vid infusionsstället

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Inflammation i tjocktarmen orsakad av *C. difficile*-bakterier, inflammation i buken, uppsvälld buk, problem med matsmältningen, ökad gasbildning i mage eller tarm, hinder i tarmen, svampinfektion i munnen (torsk), svampinfektion i underlivet hos kvinnor, svamporsakad urinvägsinfektion, förhöjda blodsockernivåer (i blodprov), sänkta magnesiumnivåer (i blodprov), sänkta fosfatnivåer (i blodprov), ischemisk stroke (slaganfall orsakat av minskat blodflöde till hjärnan), irritation eller inflammation i ett blodkärl vid injektionsstället, ventrombos (blodpropp i ett blodkärl), lågt antal röda blodkroppar, förmaksflimmer (snabba eller oregelbundna hjärtslag), snabba hjärtslag, kärlkramp (bröstmärta eller känsla av trånghet, tryck eller tyngd i bröstet), kliande utslag eller svullnader på huden, nässelutslag, positivt

Coombs test (ett blodprov som letar efter antikroppar som kan angripa dina röda blodkroppar), problem med njurar, njursjukdom, andnöd

Ytterligare biverkningar observerades hos barn och ungdomar behandlade för komplicerade infektioner i buken, njurarna och urinvägarna

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Ökad aptit, lågt antal vita blodkroppar, förändrad smakupplevelse

Vuxna behandlade för lunginflammation

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Inflammation i tjocktarmen orsakad av *C. difficile*-bakterier, diarré, kräkning, förhöjda värden av leverenzymmer (i blodprov)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Infektion orsakad av *C. difficile*-bakterier, positivt *C. difficile* test (i avföringsprov), positivt Coombs test (ett blodprov som letar efter antikroppar som kan angripa dina röda blodkroppar)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zerbaxa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2° C-8° C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är ceftolozan och tazobaktam.
- En injektionsflaska innehåller ceftolozansulfat motsvarande 1 g ceftolozan och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam. För doser över 1 g ceftolozan och 0,5 g tazobactam används två injektionsflaskor.
- Övriga hjälpämnen är natriumklorid, arginin och vattenfri citronsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zerbaxa är ett vitt till gulaktigt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat), som levereras i en injektionsflaska.

Zerbaxa finns i förpackningar med 20 ml injektionsflaskor av ofärgat typ I-glas med propp (av brombutylgummi) och ”flip-off”-förslutning.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_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
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning av lösningar

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk.
Aseptisk teknik måste tillämpas vid beredning av infusionslösningen.

Beredning av doser

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning bereds med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Därefter skakas flaskan försiktigt så att pulvret löses upp. Den slutliga volymen för varje injektionsflaska är cirka 11,4 ml. Den erhållna koncentrationen för varje injektionsflaska är cirka 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan och 44 mg/ml tazobaktam).

VARNING: DEN BEREDDA LÖSNINGEN ÄR INTE AVSEDD FÖR DIREKT INJEKTION.

Zerbaxa infusionsvätska, lösning är klar och färglös till svagt gul.

Färgvariationer inom detta område påverkar inte läkemedlets potens.

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid förvaring i 24 timmar vid rumstemperatur eller i 4 dygn vid 2-8 °C. Läkemedlet är ljuskänsligt och ska skyddas från ljus när det inte förvaras i originalförpackningen.

Se avsnitt 4.2 i produktresumén för rekommenderad dosregim för Zerbaxa baserad på indikation och njurfunktion. Beredning av varje dos visas nedan.

Instruktioner för beredning av doser till vuxna i INFUSIONSPÅSE

För beredning av dosen 2 g ceftolozan/1 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml per injektionsflaska) från två beredda injektionsflaskor med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från en beredd injektionsflaska och 5,7 ml från en andra beredd injektionsflaska med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam: dra upp 5,7 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 300 mg ceftolozan/150 mg tazobaktam: dra upp 3,5 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam: dra upp 2,9 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 100 mg ceftolozan/50 mg tazobaktam: dra upp 1,2 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

Instruktioner för beredning av pediatrika doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA

OBSERVERA: Följande procedur beskriver stegen för att bereda 100 ml stamlösning med en slutkoncentration på 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam. Volymen av stamlösningen som ska administreras till den pediatrika patienten baseras på att beräkna lämplig dos baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2 i produktresumén). Detaljerade steg och beräkningar tillhandahålls nedan.

1. Beredning av stamlösning (100 ml av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam):
Dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) av den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 89 ml 0,9 % natriumklorid, injektionsvätska, lösning (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos, injektionsvätska, lösning.
2. Beredning av önskad volym stamlösning för infusion:
 - a. Beräkna lämplig mängd Zerbaxa (i mg) för att erhålla önskad dos till den pediatrika patienten. Beräkna lämplig volym av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam stamlösning att administrera, baserat på denna dos i mg. Se tabell 1. för att bekräfta beräkningarna. Observera att tabellen INTE inkluderar alla möjliga beräkningar utan kan användas för att uppskatta ungefärlig volym för att verifiera beräkningen.
 - b. Överför en lämplig beräknad volym av stamlösningen till infusionspåse eller infusionsspruta av lämplig storlek. Tabell 1 visar ungefärliga värden och det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste graderingsmärke på en spruta av lämplig storlek för mindre volymer.

Tabell 1: Beredning av Zerbaxa för pediatrika patienter (från födseln* till under 18 år) från 100 ml stamlösning av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam

Zerbaxa dos (mg/kg kroppsvikt)	Vikt (kg)	Beräknad mängd ceftolozan (mg)	Beräknad mängd tazobaktam (mg)	Volym stamlösning att administrera till patient (ml)
ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/ tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt**	50 och uppåt	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

*Definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥ 7 dagar postnatal ålder.

**Barn som väger >50 kg och med eGFR >50 ml/min/1,73 m² bör inte överskrida den maximala dosen av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

En av de aktiva substanserna, ceftolozan, kan ha skadliga effekter om den når vattenmiljön. Kasta inte bort oanvänt läkemedel eller avfall via avloppsvatten. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder hjälper till att skydda miljön.