

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipiente con effetti noti

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere di colore da bianco a giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zerbaxa è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafo 5.1):

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Tabella 1: Dose per via endovenosa di Zerbaxa per tipo di infezione in pazienti con clearance della creatinina >50 mL/min

Tipo di infezione	Dose	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
Infezione intra-addominale complicata*	1 g ceftolozano /0,5 g tazobactam	Ogni 8 ore	1 ora	4-14 giorni
Infezione complicata del tratto urinario Pielonefrite acuta	1 g ceftolozano /0,5 g tazobactam	Ogni 8 ore	1 ora	7 giorni

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

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni di età)

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

Compromissione renale

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

Nei pazienti con compromissione renale moderata o severa e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, la dose deve essere aggiustata come riportato nella Tabella 2 (vedere paragrafi 5.1 e 6.6).

Tabella 2: Dose per via endovenosa di ceftolozano/tazobactam in pazienti con clearance della creatinina ≤ 50 mL/min

CrCL stimata (mL/min)*	Regime di dose raccomandato per Zerbaxa (ceftolozano/tazobactam)**
Da 30 a 50	500 mg ceftolozano /250 mg tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore
Da 15 a 29	250 mg ceftolozano /125 mg tazobactam per via endovenosa ogni 8 ore
Malattia renale allo stadio terminale in emodialisi	Una dose di carico singola da 500 mg ceftolozano /250 mg tazobactam, seguita dopo 8 ore da una dose di mantenimento di 100 mg ceftolozano /50 mg tazobactam, somministrata ogni 8 ore, per il restante periodo di trattamento (nei giorni dell'emodialisi la dose deve essere somministrata il prima possibile dopo il completamento dell'emodialisi)

*CrCL stimata con la formula di Cockcroft-Gault

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ceftolozano/tazobactam nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zerbaxa è per infusione endovenosa.

Il tempo di infusione è 1 ora per 1 g/ 0,5 g di Zerbaxa.

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

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico cefalosporinico;
- Ipersensibilità severa (ad es., reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (ad es., penicilline o carbapenemi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

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

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

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

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

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

Effetto sulla funzionalità renale

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

Funzionalità renale compromessa

La dose di ceftolozano/tazobactam deve essere aggiustata in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2, Tabella 2).

Negli studi clinici l'efficacia di ceftolozano/tazobactam è stata minore nei pazienti con moderata compromissione renale rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale o lievemente compromessa al basale. I pazienti con compromissione renale al basale devono essere monitorati frequentemente per l'insorgenza di qualsiasi tipo di variazione della funzionalità renale durante il trattamento e la dose di ceftolozano/tazobactam deve essere aggiustata come necessario.

Limitazioni dei dati clinici

I pazienti che erano immunocompromessi e i pazienti con neutropenia severa sono stati esclusi dagli studi clinici.

In uno studio effettuato in pazienti con infezioni intra-addominali complicate, la diagnosi più comune è stata la perforazione appendicolare o l'ascesso peri-appendicolare (420/970 [43,3%] pazienti), di questi pazienti 137/420 (32,6%) avevano una peritonite diffusa al basale. Approssimativamente l'82% di tutti i pazienti arruolati nello studio aveva punteggi APACHE II (Acute Physiology and Chronic

Health Evaluation II) < 10 e il 2,3% aveva batteriemia al basale. Nei pazienti clinicamente valutabili (CE), i tassi di guarigione clinica per ceftolozano/tazobactam sono stati 95,9% in 293 pazienti di età inferiore a 65 anni e 87,8% in 82 pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

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

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

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

Microrganismi non sensibili

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

Ceftolozano/tazobactam non è attivo nei confronti di batteri che producono degli enzimi chiamati beta-lattamasi che non sono inibiti da tazobactam. Vedere paragrafo 5.1.

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

Durante il trattamento con ceftolozano/tazobactam si può sviluppare positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT). Negli studi clinici l'incidenza di sieroconversione al DAGT in pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam è stata dello 0,2%. Negli studi clinici non c'è stata alcuna evidenza di emolisi nei pazienti che avevano sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento.

Contenuto di sodio

Ceftolozano/tazobactam contiene 10,0 mmol (230 mg) di sodio per flaconcino. Il flaconcino ricostituito con 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (soluzione fisiologica) contiene 11,5 mmol (265 mg) di sodio. Questa cosa deve essere tenuta in considerazione durante il trattamento di pazienti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Zerbaxa è stato valutato in studi clinici di Fase 3, controllati con farmaco di confronto nel trattamento di infezioni intra-addominali complicate e di infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite), che comprendevano in totale 1.015 pazienti trattati con Zerbaxa (1 g/0,5 g per via endovenosa ogni 8 ore, con dose aggiustata in base alla funzionalità renale, ove opportuno) per un periodo massimo di 14 giorni.

Le reazioni avverse verificatesi con frequenza più comune ($\geq 3\%$ negli studi di Fase 3 raggruppati) nei pazienti trattati con Zerbaxa sono state nausea, cefalea, stipsi, diarrea e piresia e sono state in genere di lieve o moderata severità.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante gli studi clinici condotti con Zerbaxa. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza si basano sulle seguenti convenzioni: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Reazioni avverse identificate durante gli studi clinici condotti con ceftolozano/tazobactam (N = 1.015)

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi comprese la orofaringea e la vulvovaginale, colite da <i>Clostridium difficile</i> , infezione fungina del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitosi	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipotassiemia	Iperglicemia, ipomagnesiemia, ipofosfatemia
Disturbi psichiatrici	Insomnia, ansia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro	Ictus ischemico
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale, tachicardia, angina pectoris
Patologie vascolari	Ipotensione	Flebite, trombosi venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea, stipsi, vomito, dolore addominale	Gastrite, distensione addominale, dispepsia, flatulenza, ileo paralitico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Orticaria
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale, danno renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piresia, reazioni nella sede di infusione	
Esami diagnostici	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	Positività al test di Coombs, aumento della gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT) sierica, aumento della fosfatasi alcalina sierica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza batterica a ceftolozano/tazobactam comprendono:

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

Tazobactam non inibisce tutti gli enzimi della classe A.

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

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

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

Per tazobactam il PD index associato all'efficacia è stato determinato come percentuale dell'intervallo di dose durante il quale la concentrazione plasmatica di tazobactam supera un valore soglia (%T>soglia). La concentrazione soglia richiesta dipende dall'organismo e dal quantitativo e dal tipo di β -lattamasi prodotte.

Breakpoint dei test di sensibilità

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

Patogeno	Concentrazioni minime inibenti (mg/L)	
	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

Efficacia clinica nei confronti di patogeni specifici

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

Infezioni intra-addominali complicate

Batteri Gram-negativi

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Batteri Gram-positivi

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite

Batteri Gram-negativi

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

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

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Serratia marcescens

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

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zerbaxa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le infezioni intra-addominali complicate e le infezioni complicate del tratto urinario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linearità/Non linearità

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

La media geometrica dell'AUC normalizzata per la dose di ceftolozano è aumentata fino a 1,26 volte, 2,5 volte e 5 volte nei soggetti rispettivamente con lieve, moderata e severa compromissione renale, rispetto ai soggetti sani con funzionalità renale nella norma. La rispettiva media geometrica dell'AUC normalizzata per la dose di tazobactam è aumentata fino a circa 1,3 volte, 2 volte e 4 volte. Per mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle dei soggetti con funzionalità renale nella norma è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, circa due terzi della dose di ceftolozano/tazobactam somministrata vengono eliminati per emodialisi. La dose raccomandata nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale in emodialisi è una dose di carico singola di 500 mg/250 mg di ceftolozano/tazobactam, seguita da una dose di mantenimento di 100 mg/50 mg di ceftolozano/tazobactam somministrata ogni 8 ore per il restante periodo di trattamento. Con l'emodialisi, la dose deve essere somministrata subito dopo il completamento della dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non è stata osservata una tendenza nell'esposizione clinicamente rilevante con riferimento all'età. Non è raccomandato un aggiustamento della dose di ceftolozano/tazobactam sulla base unicamente dell'età.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'AUC per ceftolozano (116 uomini rispetto a 70 donne) e tazobactam (80 uomini rispetto a 50 donne). Non è raccomandato un aggiustamento della dose in base al sesso.

Etnia

In un'analisi farmacocinetica di popolazione per ceftolozano/tazobactam non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'AUC di ceftolozano/tazobactam nei pazienti caucasici (n = 156), rispetto a tutti gli altri gruppi etnici combinati (n = 30). Non si raccomanda un aggiustamento della dose in base alla razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: la somministrazione

di ceftolozano a femmine di ratto durante la gravidanza e l'allattamento è stata associata a una riduzione della risposta di allerta allo stimolo acustico nella prole maschile al 60° giorno post-natale, a dosi materne di 300 e 1.000 mg/kg/die. Una dose di 300 mg/kg/die nei ratti è stata associata a un valore di esposizione plasmatica a ceftolozano (AUC) circa equivalente al valore dell'AUC plasmatica di ceftolozano alla dose terapeutica umana.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Arginina
Acido citrico anidro

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

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

Preparazione delle dosi

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

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

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

Le preparazioni che seguono si riferiscono ad aggiustamenti di dose per pazienti con compromissione renale:

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

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

EU/1/15/1032/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

MSD Italia S.r.l.
Via Fontana del Ceraso 7
03012 – Anagni (FR)
Italia

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont Ferrand Cedex 9
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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