

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### Eccipiente(i) con effetti noti

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

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

Polvere di colore da bianco a giallastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (≥ 65 anni di età)*

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

#### *Compromissione renale*

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

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

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

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

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

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

Non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un regime della dose per i pazienti pediatrici con compromissione renale moderata o severa ( $eGFR \leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

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

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

Vedere paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni di ipersensibilità

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

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

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

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

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

##### Effetto sulla funzione renale

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

##### Funzione renale compromessa

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

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

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

##### Limitazioni dei dati clinici

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

##### *Infezioni intra-addominali complicate*

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

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

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

#### *Infezioni complicate del tratto urinario*

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

#### Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

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

#### Microrganismi non sensibili

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

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

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

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

#### Contenuto di sodio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

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

Tazobactam è un substrato per OAT1 e OAT3. *In vitro*, tazobactam ha inibito i trasportatori umani OAT1 e OAT3, con valori di IC<sub>50</sub> 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<sub>max</sub> e l'AUC). Tuttavia, i principi attivi che inibiscono OAT1 o OAT3 (ad es. probenecid) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di tazobactam.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

#### Tabella delle reazioni avverse

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

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

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



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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Parametri di laboratorio*

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

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Meccanismo di resistenza

I meccanismi di resistenza batterica a ceftolozano/tazobactam comprendono:

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

Tazobactam non inibisce tutti gli enzimi della classe A.

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

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

#### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

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

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

### Breakpoint dei test di sensibilità

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

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

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

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

### Efficacia clinica nei confronti di patogeni specifici

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

#### ***Infezioni intra-addominali complicate***

##### Batteri Gram-negativi

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Batteri Gram-positivi

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### ***Infezioni complicate del tratto urinario, inclusa pielonefrite***

##### Batteri Gram-negativi

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

## ***Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica***

### Batteri Gram-negativi

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

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

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

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

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### Popolazione pediatrica

Zerbaxa è stato valutato in due studi clinici in cieco, randomizzati, con controllo attivo su pazienti pediatrici dalla nascita (definita come > 32 settimane di età gestazionale e ≥ 7 giorni dopo la nascita) a meno di 18 anni di età, uno studio su pazienti con infezioni intra-addominali complicate (in associazione a metronidazolo) e l'altro studio su pazienti con infezioni complicate del tratto urinario e pielonefrite acuta. Gli obiettivi primari di questi studi sono stati quelli di valutare la sicurezza e la tollerabilità di ceftolozano/tazobactam; l'efficacia è stata un *endpoint* descrittivo secondario. I pazienti di età inferiore a 18 anni con eGFR < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (stimata utilizzando l'equazione di Bedside Schwartz) sono stati esclusi da questi studi clinici. Inoltre, i dati sui pazienti di età inferiore a 3 mesi con infezioni intra-addominali complicate sono molto limitati (un paziente nel braccio Zerbaxa). Il tasso di guarigione clinica al TOC (MITT) è stato dell'80,0 % (56/70) per Zerbaxa rispetto al 100,0 % (21/21) per meropenem nei pazienti pediatrici con infezioni intra-addominali complicate. Il tasso di eradicazione microbiologica al TOC (mMITT) è stato dell'84,5 % (60/71) per Zerbaxa rispetto all'87,5 % (21/24) per meropenem nei pazienti pediatrici con pielonefrite acuta e infezioni complicate del tratto urinario.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La C<sub>max</sub> e l'AUC di ceftolozano/tazobactam aumentano in modo approssimativamente proporzionale alla dose all'interno dell'intervallo di ceftolozano in dose singola da 250 mg a 3 g e dell'intervallo di tazobactam in dose singola da 500 mg a 1,5 g. Non si osserva un accumulo apprezzabile di ceftolozano/tazobactam dopo ripetute infusioni e.v. di 1 ora di 1 g / 0,5 g di ceftolozano/tazobactam o 2 g / 1 g ceftolozano/tazobactam somministrate ogni 8 ore per un periodo massimo di 10 giorni in adulti sani con funzione renale nella norma. L'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) di ceftolozano o tazobactam è indipendente dalla dose.

## Distribuzione

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

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

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

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

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

## Linearità/Non linearità

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

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

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

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

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

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

#### *Clearance renale aumentata*

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Pazienti pediatrici*

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

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

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

I dati di farmacocinetica clinica nei pazienti pediatrici con  $eGFR \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  con infezioni intra-addominali complicate o infezioni complicate del tratto urinario sono stati insufficienti per raccomandare un regime della dose per i pazienti pediatrici con  $eGFR \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

#### *Sesso*

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

#### *Etnia*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Arginina  
Acido citrico anidro

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

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

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

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

##### Preparazione delle dosi

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dose di Zerbaxa (mg/kg)	Peso corporeo (kg)	Quantità calcolata di ceftolozano (mg)	Quantità calcolata di tazobactam (mg)	Volume della soluzione madre da somministrare al paziente (mL)
20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobactam**	50 e oltre	1 000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

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

\*\*I bambini di peso > 50 kg e con eGFR > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> non devono superare la dose massima di 1 g di ceftolozano / 0,5 g di tazobactam.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/15/1032/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2015

Data del rinnovo più recente: 17 aprile 2020

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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