

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefotolozan-sulfat entsprechend 1 g Cefotolozan und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Verdünnungsmittel beträgt das Gesamtvolumen der Lösung in der Durchstechflasche 11,4 ml, dies entspricht 88 mg/ml Cefotolozan und 44 mg/ml Tazobactam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 10 mmol (230 mg) Natrium.

Nach Rekonstitution des Pulvers mit 10 ml einer Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke enthält die Durchstechflasche 11,5 mmol (265 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zerbaxa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominale Infektionen (siehe Abschnitt 4.4);
- Akute Pyelonephritis;
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Zerbaxa ist auch angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektion bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren) (siehe Abschnitt 5.1):

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP).

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1 zeigt je nach Art der Infektion die empfohlenen intravenösen Dosierungsschemata für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.

Das empfohlene intravenöse Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m² ist nach Infektionstyp in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Intravenöse Dosis von Zerbaxa je nach Art der Infektion bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren) mit einer Kreatinin-Clearance* > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intra-abdominale Infektion**	1 g Cefotolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	4–14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Cefotolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie***	2 g Cefotolozan/ 1 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	8–14 Tage

* Die Kreatinin-Clearance wurde nach der Cockcroft-Gault Formel geschätzt.

** Bei Verdacht auf eine Infektion mit anaeroben Krankheitserregern in Kombination mit Metronidazol anzuwenden.

*** Anzuwenden in Kombination mit Antibiotika gegen Gram-positive Krankheitserreger, wenn bestätigt oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.

Tabelle 2: Intravenöse Dosis von Zerbaxa je nach Art der Infektion bei pädiatrischen Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m²**

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intra-abdominale Infektion ***	20 mg/kg Cefotolozan/ 10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/ 0,5 g Tazobactam****	Alle 8 Stunden	1 Stunde	5–14 Tage*****
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	20 mg/kg Cefotolozan/ 10 mg/kg Tazobactam bis zu einer Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/ 0,5 g Tazobactam ****	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7–14 Tage*****

* Definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt.

** Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR unter Verwendung der Bedside-Schwartz-Gleichung.

*** Bei Verdacht auf anaerobe Pathogene in Kombination mit Metronidazol zu verwenden.

**** Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 50 kg sollte die Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/0,5 g Tazobactam nicht überschritten werden.

***** Die gesamte angegebene Behandlungsdauer kann Zerbaxa intravenös, gefolgt von einer geeigneten oralen Therapie, umfassen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Personen ist auf Grund des Lebensalters allein keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei erwachsenen hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die Dosis wie in Tabelle 3 auf Seite 2 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitte 5.1 und 6.6).

Es liegen nicht ausreichend Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz zu empfehlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cefotolozan/Tazobactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht für die Behandlung einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (VAP), erwiesen.

Art der Anwendung

Zerbaxa wird für alle Dosierungen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde angewendet.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

Siehe Abschnitt 6.2 für Inkompatibilitäten.

Siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Tabelle 3: Empfohlene intravenöse Dosierungsschemata für Zerbaxa bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Kreatinin-Clearance* ≤ 50 ml/min

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)*	Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis**	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie**
30 bis 50	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Ceftolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden	500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Ceftolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Ceftolozan/50 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).	Eine einmalige Initialdosis von 1,5 g Ceftolozan/0,75 g Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg Ceftolozan/150 mg Tazobactam nach 8 Stunden, die während der weiteren Behandlung alle 8 Stunden gegeben wird (an den Hämodialyse-Tagen sollte die Dosis so früh wie möglich nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden).

* Die Kreatinin-Clearance wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt.

** Die Infusionsdauer für alle intravenös angewendeten Dosen von Zerbaxa beträgt 1 Stunde. Diese Empfehlungen gelten für alle Indikationen. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach den Empfehlungen in Tabelle 1 richten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Überempfindlichkeit gegen andere Cephalosporin-Antibiotika;
- Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende und gelegentlich auch tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei Auftreten einer schweren allergischen Reaktion während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam ist das Arzneimittel abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika können auch gegen Ceftolozan/Tazobactam überempfindlich sein.

Ceftolozan/Tazobactam ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter früherer Überempfindlichkeit gegen Ceftolozan, Tazobactam oder Cephalosporine (siehe Abschnitt 4.3).

Ceftolozan/Tazobactam ist auch kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme) (siehe Abschnitt 4.3).

Ceftolozan/Tazobactam sollte bei Patienten mit allen sonstigen bekannten früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder auf andere Beta-Laktam-Antibiotika mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkung auf die Nierenfunktion

Bei erwachsenen Patienten, die Ceftolozan/Tazobactam erhielten, wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ceftolozan/Tazobactam-Dosis sollte der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3).

In klinischen Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis war die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion geringer als bei denen, die zu Studienbeginn eine normale oder leicht eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen.

Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zu Behandlungsbeginn sollten während der Behandlung häufig auf jegliche Veränderung der Nierenfunktion überwacht werden und falls notwendig, sollte die Dosis von Ceftolozan/Tazobactam angepasst werden.

Grenzen der klinischen Daten

Immunsupprimierte Patienten, Patienten mit schwerer Neutropenie und dialysepflichtige Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

In einer Studie mit erwachsenen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen waren Appendixperforation und perityphlitischer Abszess die häufigste Diagnose, die bei 420/970 (43,3 %) der Patienten auftrat; 137/420 (32,6 %) dieser Patienten litten zu Studienbeginn an diffuser Peritonitis. Ungefähr 82 % aller Patienten hatten zu Studienbeginn einen APACHE-II-Score von < 10 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) und 2,3 % der Patienten hatten eine Bakteriämie. Für die klinisch evaluierbaren Patienten (clinically

evaluatable, CE) betragen die klinischen Heilungsraten unter Ceftolozan/Tazobactam bei den 293 Patienten unter 65 Jahren 95,9 % und bei den 82 Patienten ab 65 Jahren 87,8 %.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen sind begrenzt. In einer randomisierten klinischen Studie mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierte untere Harnwegsinfektionen. Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Über das Auftreten einer Antibiotika-assoziierten Kolitis und pseudomembranösen Kolitis in Verbindung mit Ceftolozan/Tazobactam wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen können einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich erreichen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten während oder nach der Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam eine Diarrhö auftritt. In solchen Fällen sollte das Absetzen der Therapie mit Ceftolozan/Tazobactam und die Anwendung unterstützender Maßnahmen sowie einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* erwogen werden.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Die Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam kann das übermäßige Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen fördern. Wenn während oder nach der Therapie eine Superinfektion auftritt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Ceftolozan/Tazobactam ist nicht wirksam gegen Bakterien, die Beta-Laktamase-Enzyme bilden, welche sowohl Ceftolozan abbauen können als auch nicht durch den Tazobactam-Bestandteil gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Direkte Antiglobulintest(Coombs-Test)-Serokonversion und potenzielles Risiko einer hämolytischen Anämie

Während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam kann es zu einem positiven direkten Antiglobulintest (direct antiglobulin test, DAGT) kommen (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien gab es bei Patienten mit einem positiven DAGT keine Hinweise auf eine Hämolyse aufgrund der Behandlung.

Natriumgehalt

Ceftolozan/Tazobactam enthält 230 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g. Nach Rekonstitution mit 10 ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung (physiologische Kochsalzlösung) für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 265 mg Natrium, entsprechend 13,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro- und *In-vivo*-Studien lassen keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cefotolozan/Tazobactam und Substraten, Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) erwarten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cefotolozan, Tazobactam und der M1-Metabolit von Tazobactam in therapeutischen Plasmakonzentrationen zu keiner Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 führten und auch zu keiner Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Cefotolozan und Tazobactam waren *in vitro* in therapeutischen Plasmakonzentrationen keine Substrate für P-gp oder BCRP und Tazobactam war kein Substrat für OCT2. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Cefotolozan in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* keine Hemmwirkung auf P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2-K ausübt. *In-vitro*-Daten lassen darauf schließen, dass weder Tazobactam noch der Tazobactam-Metabolit M1 in therapeutischen Plasmakonzentrationen eine Hemmwirkung auf P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- oder BSEP-Transporter haben.

Tazobactam ist ein Substrat für OAT1 und OAT3. *In vitro* führte Tazobactam zu einer Hemmung der humanen OAT1- und OAT3-Transporter mit IC₅₀-Werten von 118 bzw. 147 µg/ml. Die gleichzeitige Anwendung von Cefotolozan/Tazobactam mit dem OAT1- und OAT3-Substrat Furosemid im Rahmen einer klinischen Studie führte zu keinem signifikanten Anstieg der Furosemid-Plasmaexpositionen (der Quotient aus den geometrischen Mitteln betrug für C_{max} 0,83 und für die AUC 0,87). Jedoch können Wirkstoffe, die zu einer Hemmung von OAT1 oder OAT3 führen (wie z. B. Probenecid), die Tazobactam-Plasmakonzentrationen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Cefotolozan/Tazobactam bei Schwangeren vor. Tazobactam ist plazentagängig. Über die Plazentagängigkeit von Cefotolozan ist bisher nichts bekannt.

Tierexperimentelle Studien mit Tazobactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), jedoch ohne Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen. Studien mit Cefotolozan an Mäusen und Ratten ergaben keinen Hinweis auf Reproduktionstoxizität oder auf eine Teratogenität. Die Anwendung von Cefotolozan bei Ratten während der Trächtigkeit und des Säugens war mit einer Abnahme der akustischen Schreckreaktion bei den männlichen Nachkommen am 60. Tag nach der Geburt verbunden (siehe Abschnitt 5.3).

Zerbaxa sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der er-

wartete Nutzen die möglichen Risiken für die schwangere Frau und den Fetus übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cefotolozan und Tazobactam in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Zerbaxa zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Zerbaxa verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Cefotolozan und Tazobactam auf die Fruchtbarkeit beim Menschen wurden nicht untersucht. In Fertilitätsstudien an Ratten wurde nach intraperitonealer Gabe von Tazobactam oder nach intravenöser Gabe von Cefotolozan keine Wirkung auf Fertilität und das Paarungsverhalten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zerbaxa kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach Anwendung von Zerbaxa kann Schwindelgefühl auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zerbaxa wurde in klinischen aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 3% in gepoolten Phase-III-Studien zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis) bei den mit Zerbaxa behandelten Patienten waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö und Fieber. Die Nebenwirkungen waren generell leicht bis mittelschwer.

Zerbaxa wurde in einer klinischen aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten mit Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 5% in einer Phase-III-Studie zur im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie), waren bei den mit Zerbaxa behandelten Patienten Diarrhö, erhöhte Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Werte. Die Nebenwirkungen waren generell von leicht bis mittelschwer.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien an Erwachsenen mit Zerbaxa beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Es werden folgende Häufigkeitskategorien verwendet:

häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) (siehe Tabelle 4 auf Seite 4).

Pädiatrische Population

Die Sicherheitsbewertung bei pädiatrischen Patienten im Alter ab Geburt bis unter 18 Jahren basiert auf Sicherheitsdaten aus zwei Studien, in denen 70 Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und 100 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich akuter Pyelonephritis) Zerbaxa erhielten. Das Sicherheitsprofil bei diesen 170 pädiatrischen Patienten war im Allgemeinen dem, das bei der erwachsenen Population mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich akuter Pyelonephritis) beobachtet wurde, ähnlich. Es wurden drei weitere Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population beobachtet: Neutropenie, gesteigerter Appetit und Dysgeusie (alle in der Häufigkeitskategorie häufig). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2% in den pädiatrischen gepoolten Phase-II-Studien) bei den mit Zerbaxa behandelten Patienten waren Diarrhö, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte und Aspartat-Aminotransferase-Werte. Daten zur Sicherheit bei Patienten im Alter unter 3 Monaten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen sind limitiert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwerte

Während der Behandlung mit Zerbaxa kann es zu einem positiven direkten Coombs-Test kommen. In den klinischen Studien an Erwachsenen zu komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen lag die Inzidenz der Serokonversion zu einem positiven direkten Coombs-Test bei 0,2% bei den Patienten, die Zerbaxa erhielten, und bei 0% bei den Patienten, die das Vergleichsmedikament erhielten. In der klinischen Studie an Erwachsenen zu im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, lag die Inzidenz der Serokonversion, die zu einem positiven direkten Coombs-Test führte, bei 31,2% bei den Patienten, die Zerbaxa erhielten, und bei 3,6% bei den Patienten, die Meropenem erhielten. Die Inzidenz einer Serokonversion, die zu einem positiven direkten Coombs-Test führte, lag in der klinischen Studie an Kindern zu komplizierten intraabdominellen Infektionen bei 45,3% bei den Patienten, die Zerbaxa erhielten, und bei 33,3% bei den Patienten, die Meropenem erhielten. Die Inzidenz einer Serokonversion, die zu einem positiven direkten Coombs-Test führte, lag in der klinischen Studie an Kindern zu komplizierten Harnwegsinfektionen bei 29,7% bei den Patienten, die Zerbaxa erhielten, und bei 8,7% bei den Patienten, die Meropenem erhielten. In klinischen Studien gab es unabhängig von der Behandlungsgruppe bei den Patienten mit einem positiven direkten Coombs-Test keine Hinweise auf Hämolyse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle 4: In klinischen Studien an Erwachsenen mit Ceftolozan/Tazobactam beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Kolitis durch <i>Clostridioides difficile</i> ²	Candidiasis einschließlich oropharyngealer und vulvovaginaler Candidiasis ¹ , Kolitis durch <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , Pilzinfektion des Harntrakts ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -Infektion ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytose ¹	Anämie ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie ¹	Hyperglykämie ¹ , Hypomagnesiämie ¹ , Hypophosphatämie ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit ¹ , Angst ¹	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹ , Schwindelgefühl ¹	Ischämischer Schlaganfall ¹
Herzkrankungen		Vorhofflimmern ¹ , Tachykardie ¹ , Angina pectoris ¹
Gefäßerkrankungen	Hypotonie ¹	Phlebitis ¹ , Venenthrombose ¹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ¹ , Diarrhö ³ , Verstopfung ¹ , Erbrechen ³ , Bauchschmerzen ¹	Gastritis ¹ , aufgetriebenes Abdomen ¹ , Dyspepsie ¹ , Flatulenz ¹ , paralytischer Ileus ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ¹	Urtikaria ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung ¹ , Nierenversagen ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber ¹ , Reaktionen an der Infusionsstelle ¹	
Untersuchungen	Alaninamino-transferase erhöht ³ , Aspartatamino-transferase erhöht ³ , Transaminasen erhöht ² , Leberfunktions-test abnormal ² , alkalische Phosphatase im Blut erhöht ² , Gamma-Glutamyltransferase erhöht ²	Positiver Coombs-Test ³ , Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT) im Serum erhöht ¹ , alkalische Phosphatase im Serum erhöht ¹ , <i>Clostridioides</i> -Test positiv ²

¹ Spezifische Nebenwirkungen für die Indikationen komplizierte intraabdominale Infektionen, akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen unter der Behandlung mit Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenös alle 8 Stunden) bei einer Behandlungsdauer bis zu 14 Tagen
² Spezifische Nebenwirkungen für die Indikationen im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, unter der Behandlung mit Zerbaxa (2 g/1 g intravenös alle 8 Stunden) bei einer Behandlungsdauer bis zu 14 Tagen
³ Zutreffend für alle Indikationen: komplizierte intraabdominale Infektionen, akute Pyelonephritis, komplizierte Harnwegsinfektionen und im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosen von Zerbaxa vor. Die höchste in klinischen Studien bei gesunden, freiwilligen Probanden gegebene Einzeldosis Zerbaxa betrug 3 g Ceftolozan/1,5 g Tazobactam.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Zerbaxa abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Zerbaxa kann mittels Hämodialyse eliminiert werden. Durch die Hämodialyse werden ungefähr 66 % von Ceftolozan, 56 % von Tazobactam sowie 51 % des M1-Metaboliten von Tazobactam eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere

Cephalosporine und Peneme, ATC-Code: J01DI54.

Wirkmechanismus

Ceftolozan gehört zur Gruppe der Cephalosporine. Ceftolozan wirkt bakterizid über die Bindung an wichtige Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese und damit zum Zelltod führt.

Tazobactam ist ein strukturell mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam. Es ist ein Inhibitor zahlreicher molekularer Klasse A-beta-Laktamasen, einschließlich CTX-M-, SHV- und TEM-Enzymen. Siehe unten.

Resistenzmechanismen

Die bakteriellen Resistenzmechanismen gegen Ceftolozan/Tazobactam umfassen unter anderem:

- i. Bildung von Beta-Laktamasen, welche Ceftolozan hydrolysieren können und nicht von Tazobactam gehemmt werden (siehe unten)
- ii. Modifikation von PBPs

Tazobactam hemmt nicht alle Klasse A-Enzyme.

Weiter hemmt Tazobactam folgende Arten von Beta-Laktamasen nicht:

- i. AmpC-Enzyme, gebildet von Enterobacteriales
- ii. Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen [KPC])
- iii. Metallo-beta-Laktamasen (z. B. New Delhi Metallo-beta-Laktamase [NDM])
- iv. Ambler Klasse D-beta-Laktamasen (OXA-Carbapenemasen)

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Für Ceftolozan hat sich in Tiermodellen für Infektionen der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration die minimale Hemmkonzentration von Ceftolozan für den Infektionserreger übersteigt, als bester Prädiktor für die Wirksamkeit erwiesen.

Für Tazobactam wurde als PD-Index, der mit der Wirksamkeit assoziiert ist, der Prozentsatz des Dosierungsintervalls bestimmt, während dem die Plasmakonzentration von Tazobactam einen Schwellenwert übersteigt (%T > threshold, Schwellenwert). Es wurde festgestellt, dass die Zeitspanne über einer Schwellenkonzentration der Parameter ist, der am besten die Wirksamkeit von Tazobactam *in vitro* und *in vivo* an nicht-klinischen Modellen vorher sagt.

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests

Vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wurden folgende Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen festgelegt:

Siehe Tabelle auf Seite 5

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien für die unter jeder Indikation aufgeführten Krankheitserreger, die *in vitro* empfindlich gegen Zerbaxa waren, nachgewiesen:

Erreger	Art der Infektion	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
		Empfindlich	Resistent
Enterobacterales	Komplizierte intraabdominelle Infektionen* Komplizierte Harnwegsinfektionen* Akute Pyelonephritis* Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplizierte intraabdominelle Infektionen* Komplizierte Harnwegsinfektionen* Akute Pyelonephritis* Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 0,5	> 0,5

* Basierend auf 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden.

** Basierend auf 2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Gram-negative Bakterien

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Gram-positive Bakterien

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis

Gram-negative Bakterien

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie

Gram-negative Bakterien

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

Eine klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Erreger ist nicht erwiesen, obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Empfindlichkeit dieser Erreger gegen Zerbaxa schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

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

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die folgenden Spezies nicht gegen Ceftolozan/Tazobactam empfindlich sind:

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Kinder und Jugendliche

Zerbaxa wurde in zwei verblindeten, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studien an pädiatrischen Patienten ab Geburt (definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt) bis unter 18 Jahren untersucht: eine Studie an Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (in Kombination mit Metronidazol) und die andere an Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen und akuter Pyelonephritis. Die primären Ziele in diesen Studien waren die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftolozan/Tazobactam; Wirksamkeit war ein sekundärer deskriptiver Endpunkt. Patienten unter 18 Jahren mit einer eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² (geschätzt unter Verwendung der Bedside-Schwartz-Gleichung) wurden von diesen klinischen Studien ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen nur begrenzte Daten zu Patienten im Alter unter 3 Monaten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen vor (ein Patient im Zerbaxa Arm). Die klinische Heilungsrate bei TOC (Test-of-Cure) (mittels MITT, Modified Intent-To-Treat-Analyse) betrug 80,0% (56/70) für Zerbaxa im Vergleich zu 100,0% (21/21) für Meropenem bei pädiatrischen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen. Die mikrobiologische Eradikationsrate bei TOC (mittels mMITT, microbiologically Modified Intent-To-Treat-Analyse) betrug 84,5% (60/71) für Zerbaxa im Vergleich zu 87,5% (21/24) für Meropenem bei pädiatrischen Patienten mit akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zerbaxa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die C_{max} und die AUC von Ceftolozan/Tazobactam steigen innerhalb des Ceftolozan-Einzeldosisbereichs von 250 mg bis 3 g und innerhalb des Tazobactam-Einzeldosisbereichs von 500 mg bis 1,5 g etwa dosisproportional an. Nach mehrmaligen einständigen intravenösen Infusionen von 1 g/0,5 g Ceftolozan/Tazobactam oder 2 g/1 g Ceftolozan/Tazobactam im Abstand von jeweils 8 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen wurde bei gesunden erwachsenen Probanden mit intakter Nierenfunktion keine nennenswerte Akkumulation von Ceftolozan/Tazobactam beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von Ceftolozan oder Tazobactam ist nicht dosisabhängig.

Verteilung

Ceftolozan und Tazobactam sind nur in geringem Umfang an menschliche Plasmaproteine gebunden (zu etwa 16% bis 21% bzw. zu 30%). Das mittlere Verteilungsvolumen (Variationskoeffizient VK, Coefficient of Variation CV %) von Ceftolozan/Tazobactam im Steady State bei gesunden erwachsenen männlichen Probanden (n = 51) nach einer Einzeldosis von 1 g/0,5 g intravenös betrug 13,5 l (21%) für Ceftolozan und 18,2 l (25%) für Tazobactam, ähnlich dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen.

Nach einer einständigen intravenösen Infusion von 2 g/1 g Ceftolozan/Tazobactam, oder angepasst an die renale Funktion alle 8 Stunden bei beatmeten erwachsenen Patienten mit bestätigter oder vermuteter Pneumonie (N = 22), waren die Ceftolozan- bzw. Tazobactam-Konzentrationen im pulmonalen epithelialen Flüssigkeitsfilm größer als 8 Mikrogramm/ml bzw. 1 Mikrogramm/ml über 100% des Dosierungsintervalls. Das mittlere Verhältnis der AUC-Ratio im pulmonalen epithelialen Flüssigkeitsfilm bzw. im Plasma von Ceftolozan und Tazobactam lag etwa bei 50% bzw. 62% und ist damit dem bei gesunden erwachsenen Probanden ähnlich (etwa 61% bzw. 63%), die 1 g/0,5 g Ceftolozan/Tazobactam erhielten.

Biotransformation

Ceftolozan wird im Urin unverändert als Muttersubstanz ausgeschieden und scheint daher keiner nennenswerten Verstoffwechslung zu unterliegen. Durch Hydrolyse des Beta-Laktam-Rings von Tazobactam entsteht der pharmakologisch inaktive Tazobactam-Metabolit M1.

Elimination

Ceftolozan, Tazobactam und der Tazobactam-Metabolit M1 werden über die Nieren ausgeschieden. Nach Gabe einer Einzeldosis von 1 g/0,5 g intravenös Ceftolozan/Tazobactam an gesunde männliche erwachsene Probanden wurde Ceftolozan zu über 95% als unveränderte Muttersubstanz im Urin ausgeschieden. Tazobactam wurde zu über 80% als Muttersubstanz unverändert ausgeschieden und die restliche Menge in Form des Metaboliten M1. Nach einer Einzeldosis Ceftolozan/Tazobactam entsprach die renale Clearance von Ceftolozan (3,41–6,69 l/Std.) in etwa der Plasma-Clearance (4,10–6,73 l/Std.) sowie der

glomerulären Filtrationsrate für die ungebundene Fraktion, was die Vermutung nahelegt, dass Ceftolozan über die Nieren durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird.

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Ceftolozan bei gesunden Erwachsenen mit intakter Nierenfunktion liegt bei ca. 3 Stunden, die von Tazobactam bei ca. 1 Stunde.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{max} und die AUC von Ceftolozan/Tazobactam zeigen einen dosisproportionalen Anstieg. Die Plasmaspiegel von Ceftolozan/Tazobactam steigen bei gesunden Erwachsenen mit intakter Nierenfunktion nach Gabe von mehreren intravenösen Infusionen von bis zu 2,0 g/1,0 g im Abstand von jeweils 8 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen nicht nennenswert an. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ceftolozan ist dosisunabhängig.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ceftolozan/Tazobactam und der Tazobactam-Metabolit M1 werden über die Nieren ausgeschieden.

Der gemäß der Ceftolozan-Dosis normierte geometrische mittlere AUC-Wert erhöhte sich im Vergleich zu gesunden Erwachsenen mit intakter Nierenfunktion bei Erwachsenen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion um das bis zu 1,26-Fache, bei Erwachsenen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um das bis zu 2,5-Fache und bei Erwachsenen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion um das bis zu 5-Fache. Der gemäß der Tazobactam-Dosis normierte geometrische mittlere AUC-Wert erhöhte sich entsprechend um das 1,3-, 2- und 4-Fache. Zur Aufrechterhaltung einer ähnlichen systemischen Exposition wie bei intakter Nierenfunktion ist daher eine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz werden etwa zwei Drittel der gegebenen Ceftolozan/Tazobactam-Dosis durch die Hämodialyse eliminiert. Die empfohlene Dosis bei hämodialysepflichtigen Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz ist für komplizierte intraabdominelle Infektionen oder komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich akuter Pyelonephritis) eine einmalige Initialdosis von 500 mg/250 mg Ceftolozan/Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 100 mg/50 mg Ceftolozan/Tazobactam im Abstand von jeweils 8 Stunden für den weiteren Behandlungszeitraum. Die empfohlene Dosis bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz ist für im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungssassoziierter Pneumonie, eine einmalige Initialdosis von 1,5 g/0,75 g Ceftolozan/Tazobactam, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg/150 mg Ceftolozan/Tazobactam im Abstand von jeweils 8 Stunden für den weiteren Behandlungszeitraum. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte die Dosis sofort nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte renale Clearance

Nach einer einmaligen, einstündigen intravenösen Infusion von 2 g/1 g Ceftolozan/Tazobactam bei kritisch kranken Erwachsenen mit einer CrCL (Kreatinin-Clearance) ≥ 180 ml/min (N = 10) lagen die mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeiten von Ceftolozan bzw. Tazobactam bei 2,6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Die freien Plasmakonzentrationen von Ceftolozan waren höher als 8 Mikrogramm/ml über 70 % eines 8-stündigen Zeitraums; freie Plasmakonzentrationen von Tazobactam waren höher als 1 Mikrogramm/ml über 60 % eines 8-stündigen Zeitraumes. Bei Erwachsenen mit erhöhter Nieren-Clearance wird für im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungssassoziierter Pneumonie, keine Dosisanpassung für Ceftolozan/Tazobactam empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Ceftolozan/Tazobactam keiner Metabolisierung in der Leber unterliegen, ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion einen Einfluss auf die systemische Clearance von Ceftolozan/Tazobactam hat. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird daher keine Dosisanpassung für Ceftolozan/Tazobactam empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Personen

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Ceftolozan/Tazobactam wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Exposition in Bezug auf das Lebensalter beobachtet. Eine Dosisanpassung von Ceftolozan/Tazobactam auf Grund des Alters allein wird daher nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zu Dosierungsempfehlungen für Zerbaxa bei pädiatrischen Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2.

Die Pharmakokinetik von Ceftolozan und Tazobactam bei pädiatrischen Patienten (unter 18 Jahren) wurde in einer Phase-I-Studie (bei nachgewiesener oder vermuteter Gram-negativer Infektion) und zwei Phase-II-Studien (bei komplizierten intraabdominellen Infektionen und bei komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis) untersucht. Die Daten dieser drei Studien wurden gepoolt und populationspharmakokinetische Modelle wurden verwendet, um sowohl pädiatrische individuelle AUC und C_{max} im Steady State abzuschätzen als auch Simulationen zur Beurteilung der Pharmakokinetik (PK)/Pharmakodynamik (PD)-Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (probability of target attainment, PTA) durchzuführen.

Die individuelle AUC und C_{max} im Steady State für Ceftolozan und Tazobactam bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit komplizierten intraabdominellen Infektionen oder komplizierten Harnwegsinfektionen waren im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ceftolozan und Tazobactam bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren vor. Die empfohlenen Dosierungsschemata bei

diesen pädiatrischen Patienten basieren auf Simulationen, die unter Verwendung von populationspharmakokinetischen Modellen durchgeführt wurden. Zwischen pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren und älteren Kindern und Erwachsenen werden keine klinisch relevanten Unterschiede in der AUC und C_{max} im Steady State erwartet.

Es lagen nicht ausreichend klinische pharmakokinetische Daten bei pädiatrischen Patienten mit einer eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² mit komplizierten intraabdominellen Infektionen oder komplizierten Harnwegsinfektionen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten mit einer eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² zu empfehlen.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Ceftolozan/Tazobactam wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der AUC von Ceftolozan und Tazobactam beobachtet. Eine Dosisanpassung auf Grund des Geschlechts wird daher nicht empfohlen.

Ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Ceftolozan/Tazobactam wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die AUC von Ceftolozan/Tazobactam bei Europäern im Vergleich zur Auswertung der übrigen ethnischen Gruppen festgestellt. Eine Dosisanpassung auf Grund der ethnischen Abstammung wird daher nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität bei erwachsenen und jugendlichen Tieren lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Ceftolozan/Tazobactam durchgeführt.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien beobachtet; treten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten: Die Gabe von Ceftolozan an Ratten während der Trächtigkeit und des Säugens war mit einer Abnahme der akustischen Schreckreaktion bei den männlichen Nachkommen am 60. Tag nach der Geburt verbunden, nachdem die Muttertiere Dosen von 300 und 1 000 mg/kg/Tag erhalten hatten. Eine Dosis von 300 mg/kg/Tag bei Ratten führt zu einer Exposition (auf Basis der Ceftolozan-Plasma-AUC), die niedriger ist als die humantherapeutische Exposition (auf Basis der Ceftolozan-Plasma-AUC) bei der höchsten empfohlenen Dosis von 2 Gramm alle 8 Stunden.

Die peri-/postnatale Entwicklung der Nachkommen war beeinträchtigt (reduziertes Körpergewicht, Zunahme der Totgeburten

und Mortalitätszunahme) und stimmte mit der Toxizität für die Muttertiere nach intraperitonealer Anwendung von Tazobactam bei der Ratte überein.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (*Environmental risk assessment [ERA]*)

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass einer der Wirkstoffe, Ceftolozan, ein Risiko für Organismen in Oberflächengewässern darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Arginin
Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung für 24 Stunden bei Raumtemperatur oder 4 Tage bei Lagerung bei 2 bis 8 °C nachgewiesen. Das Arzneimittel ist lichtempfindlich und sollte bei Lagerung außerhalb der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Klarglas) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und Flip-off-Verschluss.
Packungsgröße mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zubereitung der Dosen

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für jede Durchstechflasche wird mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke pro Durchstechflasche rekonstituiert. Nach Rekonstitution sollte die Durchstechflasche vorsichtig geschwenkt werden, um das Pulver aufzulösen. Das dabei entstandene Volumen beträgt ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml (88 mg/ml Cefotolozan und 44 mg/ml Tazobactam) pro Durchstechflasche.

VORSICHT: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.

Die Infusionslösung von Zerbaxa ist klar und farblos bis leicht gelblich.

Farbabweichungen in diesem Bereich haben keinen Einfluss auf die Wirkstärke des Arzneimittels.

Siehe Abschnitt 4.2: Die empfohlenen Dosierungsschemata für Zerbaxa basieren auf Indikation und renaler Funktion. Die Zubereitung für jede Dosis wird im Folgenden gezeigt.

Anleitung zur Zubereitung der Dosis für Erwachsene im INFUSIONSBEUTEL:

Zubereitung der 2 g Cefotolozan/1 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt von zwei rekonstituierten Durchstechflaschen (ca. 11,4 ml pro Durchstechflasche) mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 1,5 g Cefotolozan/0,75 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt von einer rekonstituierten Durchstechflasche (ca. 11,4 ml) und 5,7 ml von einer zweiten rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 1 g Cefotolozan/0,5 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) von einer rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 500 mg Cefotolozan/250 mg Tazobactam-Dosis: 5,7 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 300 mg Cefotolozan/150 mg Tazobactam-Dosis: 3,5 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 250 mg Cefotolozan/125 mg Tazobactam-Dosis: 2,9 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Zubereitung der 100 mg Cefotolozan/50 mg Tazobactam-Dosis: 1,2 ml der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der Durchstechflasche aufziehen und in einen Infusionsbeutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke injizieren.

Anleitung zur Zubereitung der Dosis für Kinder und Jugendliche im INFUSIONSBEUTEL oder in der INFUSIONSSPRITZE:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung von 100 ml Stammlösung mit einer Endkonzentration von 10 mg/ml Cefotolozan/5 mg/ml Tazobactam. Das Volumen dieser beim pädiatrischen Patienten anzuwendenden Stammlösung leitet sich von der Berechnung der entsprechenden Dosis, basierend auf dem Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten, ab (siehe Abschnitt 4.2). Detaillierte Schritte und Berechnungen werden angegeben.

- Zubereitung der Stammlösung (100 ml der 10 mg/ml Cefotolozan/5 mg/ml Tazobactam-Lösung): Entnehmen Sie den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) der rekonstituierten Durchstechflasche mit einer Spritze und geben Sie ihn in einen Infusionsbeutel mit 89 ml 0,9% Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) oder 5%iger Glucose-Lösung für Injektionszwecke.
- Bereiten Sie das erforderliche Volumen der Stammlösung für die Infusion vor:
 - Berechnen Sie die entsprechende Menge an Zerbaxa (in mg), um die erforderliche Dosis für den pädiatrischen Patienten bereitzustellen. Berechnen Sie auf der Grundlage dieser Dosis in mg das entsprechende Volumen der anzuwendenden 10 mg/ml Cefotolozan/5 mg/ml Tazobactam-Stammlösung. Beachten Sie Tabelle 5 auf Seite 8, um die Berechnungen zu bestätigen. Beachten Sie, dass die Tabelle NICHT alle möglichen berechneten Dosen enthält, aber verwendet werden kann, um das ungefähre Volumen abzuschätzen und um die Berechnung zu verifizieren.
 - Überführen Sie das entsprechende berechnete Volumen der Stammlösung in einen ausreichend großen Infusionsbeutel oder eine Infusionsspritze. Die in

Tabelle 5 gezeigten Werte sind Näherungswerte, und es ist möglicherweise notwendig, auf die nächstliegende Graduierungsmarkierung einer Spritze von geeigneter Größe für kleinere Volumina zu runden.

Einer der Wirkstoffe, Cefotolozan, kann schädliche Wirkungen haben, wenn er in Gewässer gelangt (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial darf nicht über das Abwasser entsorgt werden und ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1032/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. September 2015
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 17. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 10 Durchstechflaschen.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
 Levelingstr. 4a
 81673 München
 Tel.: 0800/673 673 673
 Fax: 0800/673 673 329
 E-Mail: e-mail@msd.de

RCN: 000020792-DE
 FACH-9000163-0009

Tabelle 5: Zubereitung von Zerbaxa für pädiatrische Patienten (ab Geburt* bis unter 18 Jahren) aus 100 ml Stammlösung der 10 mg/ml Cefotolozan/5 mg/ml Tazobactam-Lösung

Zerbaxa Dosis (mg/kg)	Gewicht (kg)	Berechnete Menge an Cefotolozan (mg)	Berechnete Menge an Tazobactam (mg)	Volumen der beim Patienten anzuwendenden Stammlösung (ml)
20 mg/kg Cefotolozan/ 10 mg/kg Tazobactam**	> 50	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

* Definiert als Gestationsalter > 32 Wochen und ≥ 7 Tage nach der Geburt

** Bei Kindern mit einem Körpergewicht > 50 kg und einer eGFR > 50 ml/min/1,73 m² sollte die Höchstdosis von 1 g Cefotolozan/0,5 g Tazobactam nicht überschritten werden.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt