

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 Cefotolozansulfat entsprechend 1 g Cefotolozan und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Verdünnungsmittel betragen die Konzentrationen 100 mg/ml Cefotolozan und 50 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 (siehe Abschnitt 5.1):

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

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 Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min.

Tabelle 1: Intravenöse Dosis von Zerbaxa je nach Art der Infektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min

Art der Infektion	Dosis	Anwendungshäufigkeit	Infusionsdauer	Behandlungsdauer
Komplizierte intraabdominelle 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

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

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 [creatinine clearance, CrCL] > 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2).

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

Tabelle 2: Intravenöse Dosis von Cefotolozan/Tazobactam bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min

Geschätzte CrCL (ml/min)*	Empfohlenes Dosierungsschema für Zerbaxa (Cefotolozan/Tazobactam)**
30 bis 50	500 mg Cefotolozan/250 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
15 bis 29	250 mg Cefotolozan/125 mg Tazobactam intravenös alle 8 Stunden
Hämodialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	Eine einmalige Initialdosis von 500 mg Cefotolozan/250 mg Tazobactam, gefolgt nach 8 Stunden von einer Erhaltungsdosis von 100 mg Cefotolozan/50 mg Tazobactam, 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 CrCL 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.

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 erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zerbaxa wird intravenös angewendet.

Die Infusionsdauer für 1 g/0,5 g Zerbaxa beträgt 1 Stunde.

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.

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 Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder auf andere Beta-Laktam-Antibiotika mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkung auf die Nierenfunktion

Bei 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 2).

In klinischen Studien war die Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei 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 und Patienten mit schwerer Neutropenie waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

In einer Studie mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen waren Appendixperforation oder 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 evaluable, CE) betrugen 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 %.

Klinische Daten zur Wirksamkeit bei 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 (complicated lower urinary tract infection, cLUTI). Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.

Clostridium 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 speziellen Therapie gegen *Clostridium difficile* erwogen werden.

Nichtempfindliche 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 nicht von Tazobactam gehemmt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Während der Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam kann es zu einem positiven direkten Antiglobulintest (direct antiglobulin test, DAGT) kommen. Die Inzidenz einer DAGT-Serokonversion lag bei Patienten die Ceftolozan/Tazobactam im Rahmen klinischer Studien erhielten bei 0,2 %. In klinischen Studien gab es bei Patienten mit einem positiven DAGT keine Hinweise auf eine Hämolyse aufgrund der Behandlung.

Natriumgehalt

Ceftolozan/Tazobactam enthält pro Durchstechflasche 10,0 mmol (230 mg) Natrium. Nach Rekonstitution mit 10 ml einer 0,9% igen Natriumchlorid-Lösung (physiologische Kochsalzlösung) für Injektionszwecke enthält die Durchstechflasche 11,5 mmol (265 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftolozan, 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.

Ceftolozan 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 Ceftolozan 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 Ceftolozan/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 Ceftolozan/Tazobactam bei Schwangeren vor. Tazobactam ist plazentagängig. Über die Plazentagängigkeit von Ceftolozan ist bisher nichts bekannt.

Tierexperimentelle Studien mit Tazobactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), jedoch ohne Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen. Studien mit Ceftolozan an Mäusen und Ratten ergaben keinen Hinweis auf Reproduktionstoxizität oder auf eine Teratogenität. Die Anwendung von Ceftolozan bei Ratten während der Trächtigkeit und Laktation 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 erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die schwangere Frau und den Fetus übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceftolozan 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 Ceftolozan 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 Studien der Phase III mit einem Vergleichspräparat als Kontrolle an insgesamt 1.015 Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) untersucht. Die Patienten wurden bis zu 14 Tage lang mit Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenös alle 8 Stunden, ggf. mit Dosisanpassung auf Grund der Nierenfunktion) behandelt.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 3\%$ in gepoolten Phase-III-Studien) bei den mit Zerbaxa behandelten Patienten waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö und Fieber. Die Nebenwirkungen waren generell von leichtem bis mittelschwerem Ausmaß.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Zerbaxa beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Es werden folgende Häufigkeitskategorien verwendet: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In klinischen Studien mit Cefotolozan/Tazobactam beobachtete Nebenwirkungen (n=1.015)

Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginale Candidiasis, Kolitis durch <i>Clostridium difficile</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytose	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Phlebitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö Verstopfung Erbrechen Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht	Positiver Coombs-Test

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 Cefotolozan/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 Cefotolozan, 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

Cefotolozan gehört zur Gruppe der Cephalosporine. Cefotolozan 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 Mechanismen der bakteriellen Resistenz gegen Cefotolozan/Tazobactam umfassen unter anderem:

- i. Bildung von Beta-Laktamasen, welche Cefotolozan hydrolisieren 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 *Enterobacteriaceae*
- 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 Cefotolozan hat sich in Tiermodellen für Infektionen der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration die minimale Hemmkonzentration von Cefotolozan 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). Die benötigte Schwellenkonzentration hängt vom Organismus sowie von Menge und Art der gebildeten Beta-Laktamase ab.

Breakpoints für Empfindlichkeitstests

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

Erreger	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

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:

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Gramnegative Bakterien

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

Grampositive Bakterien

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis

Gramnegative Bakterien

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

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
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia liquefaciens
Serratia marcescens

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

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 komplizierte intraabdominelle Infektion und komplizierte Harnwegsinfektion 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 einstündigen intravenösen Infusionen von 1 g/0,5 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 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.

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 Probanden mit intakter Nierenfunktion bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion um das bis zu 1,26-Fache, bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um das bis zu 2,5-Fache und bei Patienten 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 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz werden etwa zwei Drittel der gegebenen Ceftolozan/Tazobactam-Dosis durch die Hämodialyse eliminiert. Daher wird bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Gabe einer einmaligen 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 empfohlen. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte die Dosis sofort nach Abschluss der Hämodialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 wurde kein klinisch relevanter Trend 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Ceftolozan/Tazobactam wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der AUC von Ceftolozan (116 Männer vs. 70 Frauen) und Tazobactam (80 Männer vs. 50 Frauen) 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 (n = 156) im Vergleich zur gepoolten Auswertung aller übrigen ethnischen Gruppen (n = 30) 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 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; traten 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 Laktation 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 entsprachen bei Ratten einer Ceftolozan-Plasmaexposition (AUC), die in etwa der Ceftolozan-Plasma-AUC nach einer humantherapeutischen Dosis entsprach.

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.

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

30 Monate.

Nach Rekonstitution ist die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 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, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in den Verantwortungsbereich des Anwenders, außer die Rekonstitution/Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt; in der Regel sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden.

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 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. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml.

VORSICHT: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.

Zubereitung der 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) der Durchstechflasche mit 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.

Die folgenden Zubereitungen gelten für Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Zubereitung der 500 mg Ceftolozan/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 250 mg Ceftolozan/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 Ceftolozan/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.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road , Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1032/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Arvato Distribution GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 1
33428 Harsewinkel
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Ceftolozansulfat entsprechend 1 g Ceftolozan und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Arginin, Citronensäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1032/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zerbaxa 1 g/0,5 g Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Ceftolozan/Tazobactam

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zerbaxa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Zerbaxa erhalten?
3. Wie wird Zerbaxa angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zerbaxa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zerbaxa und wofür wird es angewendet?

Zerbaxa ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer Reihe von Infektionen angewendet wird, die durch Bakterien verursacht werden. Es enthält zwei Wirkstoffe:

- Ceftolozan, ein Antibiotikum, das zur Arzneimittelgruppe der „Cephalosporine“ gehört. Diese können bestimmte Bakterien abtöten, die Infektionen verursachen können;
- Tazobactam hemmt die Wirkung bestimmter Enzyme, der sogenannten „Beta-Laktamasen“. Diese Enzyme machen Bakterien gegenüber Ceftolozan resistent, indem sie das Antibiotikum aufspalten, bevor es wirken kann. Indem Tazobactam die Wirkung dieser Enzyme hemmt, verstärkt es die Wirkung von Ceftolozan bei der Abtötung von Bakterien.

Zerbaxa wird bei Erwachsenen zur Behandlung von komplizierten Infektionen des Bauchraums, der Nieren und der Harnwege angewendet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Zerbaxa erhalten?

Zerbaxa darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ceftolozan, Tazobactam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Arzneimittel sind, die als „Cephalosporine“ bekannt sind.
- wenn bei Ihnen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. starke Hautablösung; Schwellung von Gesicht, Händen, Füßen, Lippen, Zunge oder Rachen; oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen) auf bestimmte andere Antibiotika (z B. Penicilline oder Carbapeneme) aufgetreten ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zerbaxa erhalten, wenn Sie wissen, dass Sie allergisch gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Antibiotika sind oder früher überempfindlich auf diese Arzneimittel reagiert haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Anwendung von Zerbaxa Durchfall bekommen.

Während oder nach der Behandlung mit Zerbaxa können Infektionen auftreten, die durch Bakterien, die nicht empfindlich gegen Zerbaxa sind oder durch Pilze verursacht werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie denken, Sie könnten eine weitere Infektion haben.

Manchmal löst die Behandlung mit Zerbaxa die Bildung von Antikörpern aus, die mit Ihren roten Blutkörperchen reagieren. Wenn Sie erfahren, dass Sie ungewöhnliche Werte in einem Bluttest haben (der Test wird Coombs-Test genannt), informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Sie Zerbaxa erhalten bzw. kürzlich erhalten haben.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern unter 18 Jahren angewendet werden, weil nicht genügend Erfahrungen mit der Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Zerbaxa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Manche Arzneimittel können zu Wechselwirkungen mit Ceftolozan und Tazobactam führen. Dazu gehören:

- Probenecid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht). Es kann die Zeit, die Tazobactam braucht, um aus dem Körper ausgeschieden zu werden, verlängern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird Sie beraten, wenn Sie Zerbaxa während der Schwangerschaft anwenden sollen.

Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt Sie beraten, ob Sie abstillen sollen oder die Behandlung mit Zerbaxa beenden bzw. vermeiden sollten. Bei dieser Entscheidung sind der Nutzen des Stillens für Ihr Kind und der Nutzens der Behandlung für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zerbaxa kann Schwindelgefühl verursachen, was Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Zerbaxa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 10,0 mmol (230 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Der mit 10 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke (physiologische Kochsalzlösung) aufgelöste Inhalt der Durchstechflasche enthält 11,5 mmol (265 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird Zerbaxa angewendet?

Ihr Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft werden Ihnen dieses Arzneimittel in Form einer Infusion in eine Vene geben (Tropfinfusion über 1 Stunde). Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich danach, ob Sie eine Nierenerkrankung haben oder nicht.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt eine Durchstechflasche Zerbaxa (enthält 1 g Cefotolozan und 0,5 g Tazobactam) alle 8 Stunden und wird in eine Vene (d. h. direkt ins Blut) gegeben.

Die Behandlung mit Zerbaxa dauert normalerweise zwischen 4 und 14 Tage, je nach Schwere und Ort der Infektion und je nach Ansprechen Ihres Körpers auf die Behandlung.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Ihr Arzt wird die Dosis oder die Anwendungshäufigkeit von Zerbaxa möglicherweise verringern. Ihr Arzt wird unter Umständen auch Ihr Blut kontrollieren, um sicherzustellen, dass Sie eine geeignete Dosis erhalten, besonders dann, wenn Sie dieses Arzneimittel für längere Zeit benötigen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zerbaxa erhalten haben, als Sie sollten

Nachdem dieses Arzneimittel Ihnen vom Arzt oder von einer anderen medizinischen Fachkraft gegeben wird, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie eine zu hohe Dosis von Zerbaxa erhalten. Dennoch sollten Sie bei jeglichen Bedenken Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker umgehend informieren.

Wenn Sie Zerbaxa nicht (mehr) erhalten

Wenn Sie der Meinung sind, eine Dosis von Zerbaxa nicht erhalten zu haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie sofort mit einem Arzt, wenn folgende Beschwerden bei Ihnen auftreten, da Sie möglicherweise dringend ärztliche Behandlung benötigen:

- Plötzliches Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge; schwerer Hautausschlag und Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen. Dies können Anzeichen für eine schwere allergische Reaktion sein (anaphylaktische Reaktion), die lebensbedrohlich sein kann.
- Durchfall, der verstärkt oder anhaltend auftritt oder wenn Ihr Stuhl Blut oder Schleim während oder nach der Behandlung mit Zerbaxa enthält. In diesem Fall dürfen Sie keine Arzneimittel einnehmen, die den Stuhlgang stoppen oder die Darmtätigkeit verlangsamen.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Anstieg der Leberenzyme (im Rahmen von Blutuntersuchungen)
- Hautausschlag
- Fieber (erhöhte Temperatur)
- Verminderter Blutdruck
- Verminderte Kalium-Spiegel (im Rahmen von Blutuntersuchungen)
- Anstieg der Anzahl bestimmter Arten von Blutzellen, bekannt als Blutplättchen
- Schwindelgefühl
- Angst
- Schlaflosigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Dickdarmentzündung durch *C. difficile*-Bakterien
- Hefepilz-Infektion der weiblichen Geschlechtsorgane
- Reizung oder Entzündung einer Vene an der Einstichstelle
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Vorhofflimmern (beschleunigter oder unregelmäßiger Herzschlag)
- Positiver Coombs-Test (im Rahmen von Blutuntersuchungen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zerbaxa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Sie finden das Verfalldatum nach „Verwendbar bis“ bzw. auf der Durchstechflasche nach „EXP“ angegeben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zerbaxa enthält

- Die Wirkstoffe sind Ceftolozan und Tazobactam.
- Jede Durchstechflasche enthält Ceftolozansulfat entsprechend 1 g Ceftolozan und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Arginin und Citronensäure.

Wie Zerbaxa aussieht und Inhalt der Packung

Zerbaxa ist ein weißes bis leicht gelbliches Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats), das in einer Durchstechflasche bereitgestellt wird.

Zerbaxa ist in Packungen mit 20 ml-Durchstechflaschen aus Typ I-Klarglas mit Stopfen aus Brombutylkautschuk und Flip-off-Verschluss erhältlich.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road , Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Arvato Distribution GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 1
33428 Harsewinkel
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cltc@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung der Lösungen

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 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. Die resultierende Konzentration beträgt etwa 132 mg/ml.

VORSICHT: DIE REKONSTITUIERTE LÖSUNG DARF NICHT DIREKT INJIZIERT WERDEN.

Zubereitung der 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam-Dosis: Den gesamten Inhalt (ca. 11,4 ml) der Durchstechflasche mit 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.

Die folgenden Zubereitungen gelten für Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Zubereitung der 500 mg Ceftolozan/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 250 mg Ceftolozan/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 Ceftolozan/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.

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

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

Nach Rekonstitution ist die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung für 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, fällt die Einhaltung der Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in den Verantwortungsbereich des Anwenders, außer die Rekonstitution/Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt; in der Regel sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.