

▼ 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 Ceftolozan-sulfat entsprechend 1 g Ceftolozan 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 Ceftolozan 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 (siehe Abschnitt 5.1):

- Komplizierte intraabdominale 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

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

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 intra-abdominale Infektion*	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	4 – 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis	1 g Ceftolozan/ 0,5 g Tazobactam	Alle 8 Stunden	1 Stunde	7 Tage

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceftolozan/Tazobactam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind 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.

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 nicht von Tazobactam 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. 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 auf Grund 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 Natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) 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 Ceftolozan 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).

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 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.

Tabelle 3: In klinischen Studien mit Ceftolozan/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

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 Mechanismen der bakteriellen Resistenz gegen Ceftolozan/Tazobactam umfassen unter anderem:

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

Tazobactam hemmt nicht alle Klasse A-Enzyme.

Weiter hemmt Tazobactam folgende Arten von Beta-Laktamasen nicht:

- AmpC-Enzyme, gebildet von *Enterobacteriaceae*
- Serin-basierte Carbapenemasen (z.B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen [KPC])
- Metallo-Beta-Laktamasen (z.B. New Delhi Metallo-Beta-Laktamase [NDM])
- 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 ($\%T > \text{threshold}$, 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 intraabdominale 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 Stoffwechselung zu unterliegen. Durch Hydrolyse des Beta-Laktam-Rings von Tazobactam ent-

steht 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 er-



halten 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 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 (88 mg/ml Ceftolozan und 44 mg/ml Tazobactam).

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

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
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000163-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt