

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zerbaxa 1 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää keftolotsaanisulfaattia, joka vastaa 1 g:aa keftolotsaania, ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g:aa tatsobaktaamia.

Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan laimenninta, liuoksen kokonaistilavuus injektio-pullossa on 11,4 ml, joka sisältää keftolotsaania 88 mg/ml ja tatsobaktaamia 44 mg/ml.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo sisältää 10 mmol (230 mg) natriumia.

Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, näin saatu liuos sisältää 11,5 mmol (265 mg) natriumia injektio-pulloa kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zerbaxa on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja pediatriisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot (ks. kohta 4.4)
- akuutti pyelonefriitti
- komplisoituneet virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4).

Zerbaxa on tarkoitettu myös seuraavan infektion hoitoon aikuisille (vähintään 18-vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.1):

- sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset tulee ottaa huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelua laskimoon annettava annos aikuisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min, on esitetty infektiotyypin mukaan taulukossa 1.

**Taulukko 1: Laskimoon annettava Zerbaxa-annos infektiotyypin mukaan aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma\* on > 50 ml/min**

Infektiotyyppi	Annos	Annostiheys	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio**	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	4–14 vrk
Komplisoitunut virtsatieinfektio Akuutti pyelonefriitti	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	7 vrk
Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien***	2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia	8 tunnin välein	1 tunti	8–14 vrk

\*Kreatiniinipuhdistuma lasketaan Cockcroft-Gaultin kaavalla.

\*\*Käytettävä yhdessä metronidatsolin kanssa, jos anaerobisia taudinaiheuttajia epäillään.

\*\*\*Käytettävä yhdessä grampositiivisiin taudinaiheuttajiin tehoavan bakteerilääkkeen kanssa, jos taudinaiheuttajien tiedetään tai epäillään vaikuttavan infektioprosessiin.

Suosittelu laskimoon annettava annos pediatriisille potilaille, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on esitetty infektiotyypin mukaan taulukossa 2.

**Taulukko 2: Laskimoon annettava Zerbaxa-annos infektiotyypin mukaan pediatriisilla potilailla (syntymästä\* alle 18 vuoden ikään), joiden eGFR\*\* on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Infektiotyyppi	Annos	Annostiheys	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio***	20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia, enimmäisannos 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia****	8 tunnin välein	1 tunti	5–14 vrk*****
Komplisoitunut virtsatieinfektio Akuutti pyelonefriitti	20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia, enimmäisannos 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia****	8 tunnin välein	1 tunti	7–14 vrk*****

\*Määritelmä: gestaatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut ≥ 7 vrk.

\*\*eGFR lasketaan Bedside Schwartz -kaavalla.

\*\*\*Käytettävä yhdessä metronidatsolin kanssa, jos anaerobisia taudinaiheuttajia epäillään.

\*\*\*\*Hoidettaessa lapsia, joiden paino on > 50 kg, enimmäisannosta (1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia) ei saa ylittää.

\*\*\*\*\*Hoidon esitettyyn kokonaiskestoan voi kuulua laskimoon annettavaa Zerbaxa-valmistetta ja sen jälkeen asianmukaista hoitoa suun kautta.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen pelkästään iän perusteella (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievä munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 50 ml/min) ei vaadi annoksen säätämistä (ks. kohta 5.2).

Jos aikuisella potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoidon vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, annosta tulee säätää taulukon 3 mukaisesti (ks. kohdat 5.1 ja 6.6).

**Taulukko 3: Suositellut laskimoon annettavan Zerbaxa-valmisteen annokset aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla) potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma\* on  $\leq 50$  ml/min**

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)*	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti pyelonefriitti**	Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**
30–50	500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein	1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein
15–29	250 mg keftolotsaania / 125 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein	500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein
Hemodialyysihoidon vaativa loppuvaiheen munuaissairaus	Yksi 500 mg:n keftolotsaani / 250 mg:n tatsobaktaami -kyllästysannos, ja sen jälkeen 8 tunnin kuluttua 100 mg:n keftolotsaani / 50 mg:n tatsobaktaami -ylläpitoannos, jonka antamista jatketaan 8 tunnin välein hoitjakson loppuun asti (hemodialyysipäivinä annos tulee antaa mahdollisimman pian hemodialyysin päättymisen jälkeen)	Yksi 1,5 g:n keftolotsaani / 0,75 g:n tatsobaktaami -kyllästysannos, ja sen jälkeen 8 tunnin kuluttua 300 mg:n keftolotsaani / 150 mg:n tatsobaktaami -ylläpitoannos, jonka antamista jatketaan 8 tunnin välein hoitjakson loppuun asti (hemodialyysipäivinä annos tulee antaa mahdollisimman pian hemodialyysin päättymisen jälkeen)

\*Kreatiniinipuhdistuma lasketaan Cockcroft-Gaultin kaavalla.

\*\*Kaikki Zerbaxa-annokset annetaan laskimoon 1 tunnin infuusiona, ja samoja annoksia suositellaan kaikkiin käyttöaiheisiin. Hoidon keston on oltava taulukon 1 suositusten mukainen.

Tiedot eivät riitä annoksen suosittelemiseen pediatriisille potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $eGFR \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen säätämistä (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriiset potilaat*

Keftolotsaani/tatsobaktaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten sairaalakeuhkokuumeeseen hoidossa, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, ei ole vielä varmistettu.

#### Antotapa

Kaikki Zerbaxa-annokset annetaan infuusiona laskimoon yhden tunnin aikana.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Katso kohdasta 6.2 yhteensopimattomuudet.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys kefalosporiineihin kuuluvalle bakteerilääkkeelle
- Voimakas yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jollekin toisentyypiselle beetalaktaamirakenteiselle bakteerilääkkeelle (esim. penisilliinit tai karbapeneemit).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyysreaktiot

Vakavat, joskus kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot (anafylaktiset reaktiot) ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos potilas saa vaikean allergisen reaktion keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava ja annettava asianmukaista hoitoa.

Potilaat, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä kefalosporiineille, penisilliineille tai muille beetalaktaamirakenteisille bakteerilääkkeille, saattavat olla yliherkkiä myös keftolotsaani/tatsobaktaamille.

Keftolotsaani/tatsobaktaamin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on esiintynyt yliherkkyyttä keftolotsaanille, tatsobaktaamille tai kefalosporiineille (ks. kohta 4.3).

Keftolotsaani/tatsobaktaami on vasta-aiheinen myös, jos potilas on voimakkaasti yliherkkä (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) jollekin toisentyypiselle beetalaktaamirakenteiselle bakteerilääkkeelle (esim. penisilliinit tai karbapeneemit) (ks. kohta 4.3).

Keftolotsaani/tatsobaktaamia on käytettävä varoen, jos potilas on saanut muita yliherkkyysreaktioita penisilliineistä tai muista beetalaktaamirakenteisista bakteerilääkkeistä.

#### Vaikutus munuaisten toimintaan

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on havaittu aikuisilla potilailla, jotka ovat saaneet keftolotsaani/tatsobaktaamia.

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Keftolotsaani/tatsobaktaamin annos on säädettävä munuaisten toimintakyvyn mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 3).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, keftolotsaani/tatsobaktaamin teho oli heikompi aikuisilla potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kuin aikuisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai vain lievästi heikentynyt lähtötilanteessa.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt hoitoa aloitettaessa, mahdollisia munuaistoiminnan muutoksia on seurattava tiheästi hoidon aikana ja säädettävä keftolotsaani/tatsobaktaamin annosta tarpeen mukaan.

#### Kliinisten tietojen rajallisuus

Potilaat, joilla oli immuunivaje, potilaat, joilla oli vaikea neutropenia ja loppuvaiheen munuaissairauden vuoksi hemodialyysissä olevat potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

#### *Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot*

Tutkimuksessa, jossa aikuisilla potilailla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita, yleisin diagnoosi oli umpilisäkkeen puhkeaminen tai umpilisäkkeen vieruspaise (420/970 potilaalla [43,3 %]). Näistä 420 potilaasta 137:llä (32,6 %) oli diffuusi peritoniitti lähtötilanteessa. Noin 82 prosentilla

kaikista tutkimukseen osallistuneista potilaista APACHE II pistearvo (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) oli < 10, ja 2,3 prosentilla potilaista oli bakteremia lähtötilanteessa. Kliinisesti arvioitavissa olleiden keftolotsaani/tatsobaktaamia saaneiden potilaiden osalta kliininen paranemisosuus oli alle 65-vuotiaiden (293 potilasta) ryhmässä 95,9 % ja 65 vuotta täyttäneiden (82 potilasta) ryhmässä 87,8 %.

#### *Komplisoituneet virtsateiden infektiot*

Tehoa koskevat kliiniset tiedot komplisoitunutta alempien virtsateiden infektiota sairastavista aikuisista potilaista ovat vähäisiä. Vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä satunnaistetuissa vertailututkimuksessa mikrobiologisesti arvioiduista potilaista 18,2 prosentilla (126/693) oli komplisoitunut alempien virtsateiden infektio, ja näistä 126 potilaasta 60 sai keftolotsaani/tatsobaktaamihoitoa. Yhdellä näistä 60 potilaasta oli bakteremia lähtötilanteessa.

#### Clostridioides difficilen aiheuttama ripuli

Bakteerilääkkeisiin liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu keftolotsaani/tatsobaktaamin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Tämän tyyppisten infektioiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on siksi tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana tai sen jälkeen. Kyseisessä tilanteessa on harkittava keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon lopettamista sekä elintoimintoja tukevaa hoitoa yhdistettynä spesifiseen *Clostridioides difficile* -infektion hoitoon.

#### Resistentit mikro-organismit

Keftolotsaani/tatsobaktaamin käyttö voi aiheuttaa resistenttien mikro-organismien ylikasvua. Jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuu superinfektio, on ryhdyttävä tarpeellisiin toimiin.

Keftolotsaani/tatsobaktaami ei tehoa bakteereihin, jotka tuottavat beetalaktamaasientsyymejä, jotka pystyvät hajottamaan keftolotsaania ja joiden toimintaa valmisteen sisältämä tatsobaktaami ei estä (ks. kohta 5.1).

#### Suoran antiglobuliinikokeen (Coombsin koe) serokonversio ja mahdollinen hemolyyttisen anemian vaara

Keftolotsaani/tatsobaktaamihoidon aikana voi suorassa antiglobuliinikokeessa ilmetä positiivinen tulos (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu hemolyyysiä potilailla, joilla hoidon aikana ilmeni positiivinen tulos suorassa antiglobuliinikokeessa.

#### Natriumpitoisuus

Keftolotsaani/tatsobaktaami-valmiste sisältää 230 mg natriumia per injektio-pullo. Tämä vastaa 11,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Kun kuiva-aine on liuotettu 10 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä (injektionesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta), näin saatu liuos sisältää 265 mg natriumia per injektio-pullo. Tämä vastaa 13,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Keftolotsaani/tatsobaktaamilla ei odoteta olevan merkittäviä yhteisvaikutuksia sytokromi P450 -entsyymien (CYP) substraattien, estäjien eikä indusoiden kanssa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten perusteella.

*In vitro*-tutkimukset osoittivat, etteivät keftolotsaani, tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti estäneet CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä eivätkä indusoineet CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa.

Keftolotsaani ja tatsobaktaami eivät olleet P-gp:n eivätkä BCRP:n substraatteja eikä tatsobaktaami ollut OCT2:n substraatti terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa *in vitro*. *In vitro* -tietojen perusteella keftolotsaani ei estä P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, MRP-, BSEP-, OAT1-, OAT3-, MATE1- eikä MATE2-K-kuljettajaproteiineja terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa. *In vitro* -tietojen perusteella tatsobaktaami tai sen M1-metaboliitti eivät kumpikaan estä P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- ja BSEP-kuljettajaproteiineja terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa.

Tatsobaktaami on OAT1:n ja OAT3:n substraatti. Tatsobaktaami esti ihmisen OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiineja *in vitro*. IC<sub>50</sub> oli OAT1:n osalta 118 mikrog/ml ja OAT3:n osalta 147 mikrog/ml. Kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annettiin kliinisessä tutkimuksessa samanaikaisesti OAT1:n ja OAT3:n substraatin furosemidin kanssa, furosemidialtistus plasmassa ei suurentunut merkitsevästi (C<sub>max</sub>-arvojen geometristen keskiarvojen suhde 0,83 ja AUC-arvojen 0,87). Lääkeaineet, jotka estävät OAT1- tai OAT3-kuljettajaproteiineja (esim. probenesidi), saattavat kuitenkin suurentaa tatsobaktaamin pitoisuutta plasmassa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja keftolotsaani/tatsobaktaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Tatsobaktaami läpäisee istukan. Ei tiedetä, läpäiseekö keftolotsaani istukan.

Tatsobaktaamia koskevissa eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3) mutta ei viitteitä teratogeenisistä vaikutuksista. Keftolotsaania koskevissa tutkimuksissa hiirillä ja rotilla ei havaittu viitteitä lisääntymistoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Keftolotsaanin anto tiineille tai imettäville rotille johti äänen aikaansaaman säpsähdysreaktion heikkenemiseen urospoikasilla 60. päivänä syntymän jälkeen (ks. kohta 5.3).

Zerbaxa-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin äitiin ja sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö keftolotsaani ja tatsobaktaami ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zerbaxa-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä paritteluun, kun annettiin tatsobaktaamia vatsaonteloon tai keftolotsaania laskimoon (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Zerbaxalla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta voi esiintyä Zerbaxa-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kolmannen vaiheen kliinisissä vertailututkimuksissa komplisoituneiden vatsansisäisten infektioiden ja komplisoituneiden virtsatieinfektioiden (myös pyelonefriitin) hoidossa aikuisilla potilailla.

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 3\%$  tutkimuksissa potilailla, joilla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien, kun kolmannen vaiheen tutkimusten tulokset yhdistettiin) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, ummetus, ripuli ja kuume, ja ne olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kolmannen vaiheen kliinisissä vertailututkimuksissa aikuisilla potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 5\%$  kolmannen vaiheen tutkimuksessa potilailla, joilla oli sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen, ja ne olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

#### Luettelo haittavaikutuksista

Zerbaxa-valmisteella aikuisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan (MedDRA). Esiintymistiheydet: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) (ks. taulukko 4).

#### **Taulukko 4: Todetut haittavaikutukset keftolotsaani/tatsobaktaamilla aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Infektiot	<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti <sup>2</sup>	kandidiaasi, mukaan lukien suun ja nielun sekä ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -koliitti <sup>1</sup> , sienen aiheuttama virtsatieinfektio <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -infektio <sup>2</sup>
Veri ja imukudos	trombosytoosi <sup>1</sup>	anemia <sup>1</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalemia <sup>1</sup>	hyperglykemia <sup>1</sup> , hypomagnesemia <sup>1</sup> , hypofosfatemia <sup>1</sup>
Psyykkiset häiriöt	unettomuus <sup>1</sup> , ahdistuneisuus <sup>1</sup>	
Hermosto	päänsärky <sup>1</sup> , heitehuimaus <sup>1</sup>	iskeeminen aivohalvaus <sup>1</sup>
Sydän		eteisvärinä <sup>1</sup> , takykardia <sup>1</sup> , angina pectoris <sup>1</sup>
Verisuonisto	hypotensio <sup>1</sup>	laskimotulehdus <sup>1</sup> , laskimotukos <sup>1</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus <sup>1</sup>
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi <sup>1</sup> , ripuli <sup>3</sup> , ummetus <sup>1</sup> , oksentelu <sup>3</sup> , mahakipu <sup>1</sup>	gastriitti <sup>1</sup> , vatsan turvotus <sup>1</sup> , dyspepsia <sup>1</sup> , ilmavaivat <sup>1</sup> , suolilama <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma <sup>1</sup>	nokkosrokko <sup>1</sup>
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten toiminnan heikkeneminen <sup>1</sup> , munuaisten vajaatoiminta <sup>1</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume <sup>1</sup> , reaktiot infuusiokohdassa <sup>1</sup>	

Elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Tutkimukset	alaniiniaminotransferaasin kohoaminen <sup>3</sup> , aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen <sup>3</sup> , transaminaasien kohoaminen <sup>2</sup> , poikkeavat maksan toimintakokeen tulokset <sup>2</sup> , veren alkalisen fosfataasin kohoaminen <sup>2</sup> , gammaglutamyylitransferaasin kohoaminen <sup>2</sup>	positiivinen Coombsin koe <sup>3</sup> , seerumin gammaglutamyylitransferaasin (GGT) kohoaminen <sup>1</sup> , seerumin alkalisen fosfataasin kohoaminen <sup>1</sup> , positiivinen <i>Clostridioides</i> tulos <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ominaisia potilailla, joita hoidettiin Zerbaxalla (1 g / 0.5 g laskimoon 8 tunnin välein) korkeintaan 14 vuorokauden ajan käyttöaiheissa komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, akuutti pyelonefriitti ja komplisoituneet virtsatieinfektiot.

<sup>2</sup> Ominaisia potilailla, joita hoidettiin Zerbaxalla (2 g / 1 g laskimoon 8 tunnin välein) korkeintaan 14 vuorokauden ajan käyttöaiheessa sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

<sup>3</sup> Koskee kaikkia käyttöaiheita: komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, akuutti pyelonefriitti, komplisoituneet virtsatieinfektiot ja sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien.

### Pediatriiset potilaat

Turvallisuuden arviointi pediatriisilla potilailla (syntymästä alle 18 vuoden ikään) perustuu turvallisuustietoihin kahdesta tutkimuksesta, joissa Zerbaxa-valmistetta annettiin 70 potilaalle komplisoituneen vatsansisäisen infektion hoitoon ja 100 potilaalle komplisoituneen virtsatieinfektion (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien) hoitoon. Näillä 170 pediatriisella potilaalla todettu turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla potilailla/tutkittavilla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien). Pediatriisilla potilailla havaittiin lisäksi kolme hättävää vaikutusta: neutropeniaa, lisääntynyttä ruokahalua ja makuhäiriöitä (kaikki esiintymistiheydellä yleinen). Yleisimmät hättävää vaikutukset ( $\geq 2\%$  toisen vaiheen pediatriisissa tutkimuksissa, joiden tulokset yhdistettiin) Zerbaxa-hoitoa saavilla potilailla olivat ripuli, alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen ja aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen. Alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio, on niukasti turvallisuustietoa.

### Valikoitujen hättävää vaikutusten kuvaus

#### *Laboratorioarvot*

Zerbaxa-hoidon aikana voi suorassa Coombsin kokeessa ilmetä positiivinen tulos. Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla potilailla, joilla oli komplisoituneita vatsansisäisiä infektiota ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 0,2 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 0 % vertailuvalmistetta saaneilla potilailla. Aikuisten sairaalakeuhkokuumetta, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 31,2 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 3,6 % meropenemia saaneilla potilailla. Pediatrien potilaiden komplisoituneita vatsansisäisiä infektiota koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 45,3 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 33,3 % meropenemia saaneilla potilailla. Pediatrien potilaiden komplisoituneita virtsatieinfektioita koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa todettiin serokonversiota positiiviseksi tulokseksi suorassa Coombsin kokeessa ilmaantuvuudella 29,7 % Zerbaxa-valmistetta saaneilla potilailla ja 8,7 % meropenemia saaneilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu missään hoitoryhmässä hemolyysiä potilailla, joilla hoidon aikana ilmeni positiivinen tulos suorassa Coombsin kokeessa.



## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Ei ole kokemuksia Zerbaxan yliannoksesta. Suurin kliinisissä tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille annettu Zerbaxa-valmisteen kerta-annos sisälsi 3 g keftolotsaania ja 1,5 g tatsobaktaamia.

Yliannostapauksessa Zerbaxa-hoito on keskeytettävä, ja potilaalle annettava yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa. Zerbaxa-valmistetta voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Noin 66 % keftolotsaanista, 56 % tatsobaktaamista ja 51 % tatsobaktaamin M1-metaboliitista poistui dialyysissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, muut kefalosporiinit ja peneemit, ATC-koodi: J01DI54.

#### Vaikutusmekanismi

Keftolotsaani on kefalosporiineihin kuuluva mikrobilääke. Keftolotsaani vaikuttaa bakterisidisesti sitoutumalla tärkeisiin penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP), mikä johtaa bakteerin soluseinän synteesin estymiseen ja solun kuolemaan.

Tatsobaktaami on penisilliinejä rakenteellisesti muistuttava beetalaktaami. Se estää useita Molecular A-luokan beetalaktamaaseja mukaan lukien CTX-M, SHV ja TEM entsyymejä. Ks. jäljempänä.

#### Resistenssimekanismit

Bakteerien keftolotsaani/tatsobaktaamiresistenssin mekanismeihin kuuluvat:

- i. Sellaisten beetalaktamaasien tuotanto, jotka voivat hydrolysoida keftolotsaania ja joiden toimintaa tatsobaktaami ei pysty estämään (ks. jäljempänä)
- ii. Penisilliiniä sitovien proteiinien muuntuminen.

Tatsobaktaami ei estä kaikkia A-luokan entsyymejä.

Tatsobaktaami ei estä myöskään seuraavia beetalaktamaasityyppejä:

- i. AmpC-entsyymit (*Enterobacterales*-bakteerien tuottamia)
- ii. Seriinibeetalaktamaasit (esim. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasit [KPC])
- iii. Metallobeetalaktamaasit (esim. New Delhi -metallobeetalaktamaasi [NDM])
- iv. Ambler D -luokan beetalaktamaasit (OXA-karbapenemaasit).

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Ajanjakso, jona keftolotsaanin pitoisuus plasmassa ylittää aiheuttajamikrobin kasvua estävän pienimmän keftolotsaanipitoisuuden, on osoittautunut parhaaksi keftolotsaanin tehoa ennustavaksi tekijäksi infektion eläinmalleissa.

Tatsobaktaamin tehoa osoittavaksi farmakodynaamiseksi indeksiksi on määritetty se prosentuaalinen osuus annosvälistä, jonka aikana tatsobaktaamin pitoisuus plasmassa ylittää kynnysarvon (%T > kynnysarvo). Tatsobaktaamin tehoa ei-kliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa parhaiten ennustavaksi parametriksi on määritetty aika, jolloin pitoisuus on suurempi kuin kynnysarvon pitoisuus.

## Herkkyyismäärittelysten rajat

EUCAST:in (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) asettamat pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden herkkyysrajat ovat seuraavat:

Taudinaiheuttaja	Infektion tyyppi	Pienin estävä pitoisuus (mg/l)	
		Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacterales</i>	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot* Komplisoituneet virtsatieinfektiot* Akuutti pyelonefriitti* Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot* Komplisoituneet virtsatieinfektiot* Akuutti pyelonefriitti* Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien**	≤ 0,5	> 0,5

\* Perustuu annokseen 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein.

\*\*Perustuu annokseen 2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia laskimoon 8 tunnin välein.

## Kliininen teho spesifisiä taudinaiheuttajia vastaan

Zerbaxa-valmisteen on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu tehoavan seuraaviin taudinaiheuttajiin, jotka olivat sille herkkiä *in vitro*:

### ***Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot***

#### Gramnegatiiviset bakteerit

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Grampositiiviset bakteerit

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

## ***Komplisoituneet virtsatieinfektiot mukaan lukien pyelonefriitti***

### Gramnegatiiviset bakteerit

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

## ***Sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien***

### Gramnegatiiviset bakteerit

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Kliinistä tehoa ei ole varmistettu seuraavia taudinaiheuttajia vastaan, vaikka *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne ovat herkkiä Zerbaxa-valmisteelle hankinnaisten resistenssimekanismien puuttuessa:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että seuraavat lajit eivät ole herkkiä keftolotsaani/tatsobaktaamivalmisteelle:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### Pediatriset potilaat

Zerbaxa-valmistetta arvioitiin kahdessa sokkoutetussa, satunnaistetussa, vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa pediatrisilla potilailla, joiden ikä vaihteli syntymästä (määritelmä: gestaatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut  $\geq 7$  vrk) alle 18 vuoteen. Toisessa näistä tutkimuksista potilailla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio (yhdessä metronidatsolin kanssa) ja toisessa komplisoitunut virtsatieinfektio tai akuutti pyelonefriitti. Näiden tutkimusten ensisijaisina tavoitteina oli keftolotsaanin ja tatsobaktaamin turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi; teho oli toissijainen kuvaileva päätapahtuma. Näistä kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois alle 18-vuotiaat potilaat, joiden eGFR oli < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Bedside Schwartz -kaavalla laskettuna). Lisäksi on hyvin niukasti tietoa alle 3 kuukauden ikäisistä potilaista, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio (yksi potilas Zerbaxa-ryhmässä). Kliininen paranemisosuus paranemisen testausajankohtana (modifioitu lähtöryhmien mukainen populaatio, MITT) oli 80,0 % (56/70) Zerbaxa-valmistetta saaneilla ja 100,0 % (21/21) meropenemia saaneilla pediatrisilla potilailla, joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio. Mikrobiologinen eradikaatio-osuus paranemisen testausajankohtana (mikrobiologisesti modifioitu lähtöryhmien mukainen populaatio, mMITT) oli 84,5 % (60/71) Zerbaxa-valmistetta saaneilla ja 87,5 % (21/24) meropenemia saaneilla pediatrisilla potilailla, joilla oli akuutti pyelonefriitti tai komplisoitunut virtsatieinfektio.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zerbaxa-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa

sairaalakeuhkokuumeessa, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Keftolotsaani/tatsobaktaamin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenevat lähes suoraan suhteessa annokseen kerta-annoksina annetun keftolotsaanin annosalueella 250 mg - 3 g ja kerta-annoksina annetun tatsobaktaamin annosalueella 500 mg - 1,5 g. Merkittävää keftolotsaani/tatsobaktaamin kumuloitumista ei ole havaittavissa, kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annetaan terveille aikuisille, joiden munuaistoiminta on normaali, 1 g / 0,5 g:n tai 2 g / 1 g:n annoksina 1 tunnin infuusioiden laskimoon 8 tunnin välein enintään 10 vuorokauden ajan. Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisaikat ( $t_{1/2}$ ) ovat annoksesta riippumattomia.

### Jakautuminen

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on vähäistä (keftolotsaanin noin 16–21 % ja tatsobaktaamin noin 30 %). Keskimääräinen (variaatiokerroin, CV %) vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä aikuisilla miehillä (n=51) 1 g / 0,5 g:n laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen oli keftolotsaanin osalta 13,5 litraa (21 %) ja tatsobaktaamin osalta 18,2 litraa (25 %), mikä vastaa solunulkoisen nesteiden määrää.

Kun hengityslaittehoitoa saaville aikuisille potilaille, joilla oli varmistettu keuhkokuume tai epäiltiin keuhkokuumetta (N = 22), annettiin 1 tunnin infuusioiden laskimoon 2 g / 1 g keftolotsaani/tatsobaktaamia tai munuaisten toiminnan mukaan säädetty annos 8 tunnin välein, keftolotsaanin pitoisuus oli keuhkoepiteeliä peittävässä nesteessä yli 8 mikrog/ml ja tatsobaktaamin pitoisuus yli 1 mikrog/ml koko annosvälisen ajan. Keftolotsaanin keskimääräinen keuhkoepiteelissä ja vapaana plasmassa todettujen AUC-arvojen suhde oli noin 50 % ja tatsobaktaamin vastaava suhde oli noin 62 %. Nämä arvot ovat samankaltaisia kuin terveillä aikuisilla tutkittavilla, jotka ovat saaneet 1 g / 0,5 g keftolotsaani/tatsobaktaamia (noin 61 % ja 63 %).

### Biotransformaatio

Keftolotsaani eliminoituu virtsaan muuttumattomana lähtöaineena eikä siis ilmeisesti metaboloitu merkittävässä määrin. Tatsobaktaamin beetalaktaamirengas hydrolysoituu, ja näin muodostuu farmakologisesti inaktiivista tatsobaktaamin M1-metaboliittia.

### Eliminaatio

Keftolotsaani, tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti eliminoituvat munuaisten kautta. Terveille aikuisille miehille kerta-annoksena laskimoon annetun 1 g / 0,5 g:n keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen jälkeen yli 95 % keftolotsaanista erittyi virtsaan muuttumattomana lähtöaineena. Tatsobaktaamista yli 80 % erittyi lähtöaineena ja loput tatsobaktaamin M1-metaboliittina. Kun keftolotsaani/tatsobaktaamia annettiin kerta-annoksena, keftolotsaanin munuaispuhdistuma (3,41- 6,69 l/h) oli samankaltainen kuin plasmapuuhdistuma (4,10–6,73 l/h) ja vapaan fraktion glomerulaarinen suodattumisnopeus, mikä viittaa siihen, että keftolotsaani eliminoituu glomerulussuodatuksen kautta.

Keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika terveillä aikuisilla, joiden munuaisten toiminta on normaali, on keftolotsaanin osalta noin 3 tuntia ja tatsobaktaamin osalta noin 1 tunti.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Keftolotsaani/tatsobaktaamin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenevat suhteessa annokseen. Keftolotsaani/tatsobaktaamin pitoisuudet plasmassa eivät suurene merkittävästi, kun terveille aikuisille, joiden munuaistoiminta on normaali, annetaan keftolotsaani/tatsobaktaamia enintään 2,0 g / 1,0 g:n annoksina laskimoon 8 tunnin välein enintään 10 vuorokauden ajan. Keftolotsaanin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on annoksesta riippumaton.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftolotsaani/tatsobaktaami ja tatsobaktaamin M1-metaboliitti eliminoituvat munuaisten kautta.

Keftolotsaanin annoksen suhteen normalisoitu AUC-arvojen geometrinen keskiarvo suureni enintään 1,26-kertaiseksi lievää, 2,5-kertaiseksi kohtalaista ja 5-kertaiseksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla verrattuna terveisiin aikuisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tatsobaktaamin annoksen suhteen normalisoitu AUC-arvojen geometrinen keskiarvo suureni vastaavasti enintään 1,3-kertaiseksi, 2-kertaiseksi ja 4-kertaiseksi. Annoksen säätäminen on tarpeen, jotta systeeminen altistus pysyy samanlaisena kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 4.2).

Hemodialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastaville aikuisille annetusta keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksesta noin kaksi kolmasosaa poistui hemodialyysissä. Suositeltu keftolotsaani/tatsobaktaamiannostus aikuisille, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus ja komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio (akuutti pyelonefriitti mukaan lukien), on yksi 500 mg / 250 mg:n kyllästysannos, jonka jälkeen annetaan 100 mg / 50 mg:n ylläpitoannos 8 tunnin välein hoitajakson loppuun asti. Suositeltu keftolotsaani/tatsobaktaamiannostus aikuisille, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus ja sairaalakeuhkokuume, hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien, on yksi 1,5 g / 0,75 g:n kyllästysannos, jonka jälkeen annetaan 300 mg / 150 mg:n ylläpitoannos 8 tunnin välein hoitajakson loppuun asti. Hemodialyysin yhteydessä annos annetaan välittömästi hemodialyysin päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

### *Suurentunut munuaispuhdistuma*

Kun kriittisesti sairaille aikuisille, joilla kreatiiniipuhdistuma oli vähintään 180 ml/min (N = 10), annettiin 1 tunnin infuusioina laskimoon 2 g / 1 g keftolotsaani/tatsobaktaamia, keftolotsaanin keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 2,6 tuntia ja tatsobaktaamin 1,5 tuntia. Vapaan keftolotsaanin pitoisuudet plasmassa olivat yli 8 mikrog/ml 70 % 8 tunnin pituisesta ajanjaksosta ja vapaan tatsobaktaamin pitoisuudet plasmassa olivat yli 1 mikrog/ml 60 % 8 tunnin pituisesta ajanjaksosta. Sairaalakeuhkokuumetta, hengityslaittehoitoon liittyvää keuhkokuumetta mukaan lukien sairastavilla aikuisilla, joilla munuaispuhdistuma on suurentunut, ei ole tarpeen säätää keftolotsaani/tatsobaktaamiannosta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Koska keftolotsaani/tatsobaktaami ei metaboloitu maksassa, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan keftolotsaani/tatsobaktaamin systeemiseen puhdistumaan. Maksan vajaatoiminta ei vaadi keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen säätämistä (ks. kohta 4.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Keftolotsaani/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä iästä riippuvaisia eroja altistuksessa. Keftolotsaani/tatsobaktaamiannoksen säätäminen pelkästään iän perusteella ei ole tarpeen.

### *Pediatriiset potilaat*

Zerbaxa-valmisteen annossuositukset pediatriisille potilaille, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien, ks. taulukko 2 kohdassa 4.2.

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa pediatriisilla (alle 18-vuotiailla) potilailla arvioitiin yhdessä ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa (joka käsitteli todettuja tai epäiltyjä

gramnegatiivisten mikrobien aiheuttamia infektioita) ja kahdessa toisen vaiheen tutkimuksessa (joka käsitteli komplisoituneita vatsansisäisiä infektioita ja komplisoituneita virtsatieinfektioita, pyelonefriitti mukaan lukien). Näistä kolmesta tutkimuksesta saadut tiedot yhdistettiin, minkä jälkeen populaatiofarmakokineettisellä mallinnuksella arvioitiin pediatrien potilaiden yksilöllisiä vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja ja simuloitiin farmakokineettisten/farmakodynaamisten tavoitteiden saavuttamisen todennäköisyyttä (probability of target attainment, PTA).

Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin yksilölliset vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvot pediatriisilla potilailla, joiden ikä oli 2 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, olivat yleisesti samankaltaiset kuin aikuisilla. Keftolotsaanin ja tatsobaktaamin käytöstä alle 2-vuotiailla pediatriisilla potilailla on niukasti kokemusta. Näille pediatriisille potilaalle suositellut annokset perustuivat simulaatioihin, joissa käytettiin populaatiofarmakokineettisiä malleja, eikä vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvoissa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä eroja alle 2-vuotiaiden lasten, vanhempien lasten ja aikuisten välillä.

Pediatriisista potilaista, joiden eGFR on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio, ei ollut riittävästi kliinistä farmakokineettistä tietoa annossuositusten antamiseen pediatriisille potilaalle, joiden eGFR on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Sukupuoli*

Keftolotsaanin/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sukupuolten välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja keftolotsaanin AUC-arvoissa eikä tatsobaktaamin AUC-arvoissa. Annoksen säätäminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen.

### *Etninen alkuperä*

Keftolotsaanin/tatsobaktaamista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja keftolotsaanin/tatsobaktaamin AUC-arvoissa valkoiskoivien ja muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien potilaiden välillä. Annoksen säätäminen etnisen taustan perusteella ei ole tarpeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aikuisilla ja nuorilla eläimillä aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftolotsaanin/tatsobaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä. Keftolotsaanin (300 ja 1 000 mg/kg/vrk) anto tiineille tai imettäville rotille johti äänen aikaansaaman säpsähdysreaktion heikkenemiseen urospoikasilla 60. päivänä syntymän jälkeen. Rotille annetun 300 mg/kg:n vuorokausiannoksen aikaansaama keftolotsaanialtistus plasmassa (AUC) oli pienempi kuin suurimman ihmisille suositellun annoksen eli 8 tunnin välein annetun 2 gramman annoksen aikaansaama keftolotsaanin AUC-arvo ihmisen plasmassa.

Rotille vatsaonteloon annettu tatsobaktaami johti peri-/postnataalisin kehityksen heikentymiseen (poikasten painon lasku ja kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntyminen) emoon kohdistuvan toksisuuden myötä.

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvia riskejä arvioivissa tutkimuksissa on havaittu, että yhdellä vaikuttavalla aineella, keftolotsaanilla, saattaa olla haitallinen vaikutus pintavesien organismeille (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Arginiini  
Sitruunahappo, vedetön

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä tai 4 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmiste on valoherkkä ja suojattava valolta kun injektio pulloa ei säilytetä alkuperäispakkauksessa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

20 ml:n injektio pullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa tulppa (bromobutyylikumia) ja suojakansi.  
Pakkauskoko: 10 injektio pulloa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Yksi injektio pullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Infuusioliuoksen valmistamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

#### Annosten valmistaminen

Lisää yhteen kuiva-ainetta sisältävään injektio pulloon 10 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneestettä. Liuota kuiva-aine ravistamalla injektio pulloa varovasti. Liuoksen määrä injektio pullossa on tämän jälkeen noin 11,4 ml ja lääkeainepitoisuus injektio pullossa noin 132 mg/ml (keftolotsaania 88 mg/ml ja tatsobaktaamia 44 mg/ml).

VAROITUS: KÄYTTÖKUNTOON SAATETTUA LIUOSTA EI SAA ANTAA INJEKTIONA.

Zerbaxa-infuusioliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä.

Tällä väri vaihtelulla ei ole vaikutusta valmisteen tehoon.

Katso kohdasta 4.2 käyttöaiheeseen ja munuaisten toimintaan perustuvat Zerbaxa-valmisteen suositellut annokset. Kunkin annoksen valmistaminen on esitetty alla.

Ohjeet aikuisten annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA:

Annoksen 2 g keftolotsaania / 1 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä kahden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (kummassakin injektiopullossa noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1,5 g keftolotsaania / 0,75 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä yhden käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (yhdessä injektiopullossa noin 11,4 ml) ja 5,7 ml liuosta toisesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml) ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 500 mg keftolotsaania / 250 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 5,7 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 300 mg keftolotsaania / 150 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 3,5 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 250 mg keftolotsaania / 125 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 2,9 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Annoksen 100 mg keftolotsaania / 50 mg tatsobaktaamia valmistaminen: Vedä käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 1,2 ml liuosta ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Ohjeet pediatrien annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSISSA tai INFUUSIORUISKUSSA:

HUOM. Seuraavassa menettelyssä kuvataan vaiheet, joiden mukaisesti valmistetaan 100 ml kantaliuosta, jossa lopulliset lääkepitoisuudet ovat 10 mg/ml keftolotsaania ja 5 mg/ml tatsobaktaamia. Pediatrielle potilaalle annettavan kantaliuoksen määrä perustuu potilaan painon mukaan laskettuun annokseen (ks. kohta 4.2). Tarkat tiedot vaiheista ja laskutoimituksista esitetään alla.

1. Kantaliuoksen valmistaminen (100 ml liuosta, jossa 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia): Vedä käyttökuntoon saatetun injektiopullon koko sisältö (noin 11,4 ml)



ruiskuun ja lisää se infuusiopussiin, joka sisältää 89 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä (injektioneesteisiin käytettävää keittosuolaliuosta) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta.

2. Kantaliuoksen oikean määrän valmistaminen infuusiota varten:
  - a. Laske Zerbaxa-valmisteen määrä (milligrammoina), joka tarvitaan vaaditun annoksen antamiseen kyseiselle pediatriiselle potilaalle. Laske tämän milligrammamääräisen annoksen perusteella potilaalle annettavan, 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia sisältävän, kantaliuoksen oikea määrä. Laskelman vahvistamiseksi ks. taulukko 5 alla. Huomaa, että taulukossa EI ole kaikkia mahdollisia laskettuja annoksia mutta sitä voidaan käyttää liuoksen määrän summittaiseen arviointiin laskelman vahvistamiseksi.
  - b. Siirrä asianmukaisesti laskettu määrä kantaliuosta sopivan kokoiseen infuusiopussiin tai infuusioruiskuun. Taulukossa 5 esitetyt arvot ovat summittaisia, ja pienemmät määrät on mahdollisesti pyöristettävä sopivan kokoisen ruiskun lähimpään asteikkomerkkiin.

**Taulukko 5: Zerbaxa-valmisteen valmistaminen pediatriisille potilaille (syntymästä\* alle 18 vuoden ikään) 100 ml:sta kantaliuosta, joka sisältää 10 mg/ml keftolotsaania / 5 mg/ml tatsobaktaamia**

Zerbaxa-annos (mg/kg)	Paino (kg)	Laskettu määrä keftolotsaania (mg)	Laskettu määrä tatsobaktaamia (mg)	Potilaalle annettava määrä kantaliuosta (ml)
20 mg/kg keftolotsaania / 10 mg/kg tatsobaktaamia**	Vähintään 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

\*Määritelmä: gestaatioikä > 32 viikkoa ja syntymästä kulunut  $\geq$  7 vrk.

\*\*Lapsilla, joiden paino on > 50 kg ja eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, enimmäisannosta (1 g keftolotsaania / 0,5 g tatsobaktaamia) ei saa ylittää.

Yhdellä vaikuttavalla aineella, keftolotsaanilla, saattaa olla haitallisia vaikutuksia, jos sitä pääsee vesistöön (ks. kohta 5.3). Käyttämätöntä lääkevalmistetta tai jätettä ei tule heittää viemäriin. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1032/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. huhtikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.7.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.