

Zerbaxa

M R EF

MSD

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 g/0,5 g
(Vitt till gulaktigt pulver)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga cefalosporiner
och penemer

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Ceftolozan

Tazobaktam

ATC-kod:

J01DI54

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Juli 2022.

Indikationer

Zerbaxa är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik):

- Komplicerade intraabdominella infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Akut pyelonefrit.
- Komplicerade urinvägsinfektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Zerbaxa är också avsett för behandling av följande infektion hos vuxna patienter (18 år och äldre) (se avsnitt Farmakodynamik):

- Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Överkänslighet mot någon antibiotika av typen cefalosporiner.
- Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer).

Dosering

Dosering

Rekommenderad intravenös dosregim för vuxna patienter med kreatininclearance >50 ml/min för respektive infektionstyp visas i tabell 1.

Tabell 1: Intravenös dos av Zerbaxa för respektive infektionstyp till vuxna patienter (18 år och äldre) med kreatininclearance* >50 ml/min

Typ av infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
Komplicerad intraabdominell infektion**	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	4-14 dagar
Komplicerad urinvägsinfektion Akut pyelonefrit	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	7 dagar
Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni***	2 g ceftolozan/ 1 g tazobaktam	Var 8:e timme	1 timme	8-14 dagar

*Kreatininclearance uppskattad med Cockcroft-Gaults formel.

**Används i kombination med metronidazol vid misstanke om anaeroba patogener.

***Används i kombination med antibiotika mot grampositiva patogener när dessa är kända eller när de misstänks bidra till infektionsprocessen.

Rekommenderad intravenös dosregim för pediatrika patienter med estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) >50 ml/min/1,73 m² för respektive infektionstyp visas i tabell 2.

Tabell 2: Intravenös dos av Zerbaxa för respektive infektionstyp till pediatrika patienter (från födseln* till under 18 år) med eGFR >50 ml/min/1,73 m²**

Typ av infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
Komplicerad intraabdominell infektion***	ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt upp till en maximal dos av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam****	Var 8:e timme	1 timme	5-14 dagar** ***
Komplicerad urinvägsinfektion Akut pyelonefrit	ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt upp till en	Var 8:e timme	1 timme	7-14 dagar** ***

Typ av infektion	Dos	Frekvens	Infusionstid	Behandlingsduration
	maximal dos av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam****			

*Definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥ 7 dagar postnatal ålder.

**eGFR uppskattad med Bedside Schwartz-ekvation.

***Används i kombination med metronidazol vid misstanke om anaeroba patogener.

****Barn som väger >50 kg bör inte överskrida den maximala dosen av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam.

*****Den totala behandlingsdurationen som visas kan inkludera intravenös behandling med Zerbaxa följt av lämplig oral behandling.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering behövs till äldre enbart baserat på ålder (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance >50 ml/min) behövs ingen dosjustering (se avsnitt Farmakokinetik).

Till vuxna patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion och till vuxna patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys ska dosen justeras enligt tabell 3 (se avsnitt Farmakodynamik och Hållbarhet, förvaring och hantering).

Tabell 3: Rekommenderad intravenös dosregim för Zerbaxa till vuxna patienter (18 år och äldre) med kreatininclearance* ≤50 ml/min

Uppskattad kreatininclearance (ml/min)*	Komplicerade intraabdominella infektioner, komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit**	Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**
30-50	500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme	1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme
15-29	250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme	500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam intravenöst var 8:e timme
Terminal njursvikt med hemodialys	En laddningsdos på 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam, följt av en underhållsdos efter 8 timmar på 100 mg	En laddningsdos på 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobaktam, följt av en underhållsdos efter 8 timmar på 300 mg ceftolozan/150 mg tazobaktam som

Uppskattad kreatininclearance (ml/min)*	Komplicerade intraabdominella infektioner, komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit**	Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**
	ceftolozan/50 mg tazobaktam som därefter administreras var 8:e timme under resten av behandlingsperioden (på hemodialysdagar ska dosen ges så snart som möjligt efter avslutad hemodialys)	därefter administreras var 8:e timme under resten av behandlingsperioden (på hemodialysdagar ska dosen ges så snart som möjligt efter avslutad hemodialys)

*Kreatininclearance uppskattad med Cockcroft-Gaults formel.

**Alla doser av Zerbaxa administreras intravenöst under 1 timme och rekommenderas för alla indikationer. Behandlingsdurationen ska följa rekommendationerna i tabell 1.

Det finns otillräcklig information för att rekommendera en dosregim för pediatrika patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ($eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller terminal njursvikt (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ceftolozan/tazobaktam för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts för sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Administreringssätt

Zerbaxa ska administreras genom intravenös infusion under 1 timme för alla doser.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Se avsnitt Blandbarhet för inkompatibiliteter.

Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering för anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) kan förekomma (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar). Om en allvarlig allergisk reaktion uppkommer under behandlingen med ceftolozan/tazobaktam ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Patienter med anamnes på överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot ceftolozan/tazobaktam.

Ceftolozan/tazobaktam är kontraindicerat hos patienter med anamnes på överkänslighet mot ceftolozan, tazobaktam eller cefalosporiner (se avsnitt Kontraindikationer).

Ceftolozan/tazobaktam är även kontraindicerat hos patienter med svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, svår hudreaktion) mot andra typer av betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller karbapenemer) (se avsnitt Kontraindikationer).

Ceftolozan/tazobaktam bör användas med försiktighet hos patienter med anamnes på någon annan typ av överkänslighetsreaktion mot penicilliner eller andra betalaktamantibiotika.

Påverkan på njurfunktionen

Försämrad njurfunktion har observerats hos vuxna patienter som fått ceftolozan/tazobaktam.

Nedsatt njurfunktion

Dosen ceftolozan/tazobaktam ska justeras med hänsyn till njurfunktionen (se avsnitt Dosering, tabell 3).

I kliniska studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit var effekten

av ceftolozan/tazobaktam lägre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med hos vuxna patienter med normal eller lätt nedsatt njurfunktion vid "baseline".

Patienter som har nedsatt njurfunktion vid start av behandling ska kontrolleras ofta avseende förändringar av njurfunktionen under behandlingen och dosen ceftolozan/tazobaktam ska justeras efter behov.

Begränsningar i kliniska data

Patienter med nedsatt immunförsvar, patienter med svår neutropeni och patienter med terminal njursvikt som får hemodialys exkluderades från kliniska studier.

Komplicerade intraabdominella infektioner

I en prövning på vuxna patienter med komplicerade intraabdominella infektioner var den vanligaste diagnosen appendixperforation eller periappendikulär abscess (420/970 patienter [43,3 %]), av vilka 137/420 (32,6 %) hade diffus peritonit vid "baseline". Ungefär 82 % av alla patienter i studien hade APACHE II-poäng (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) på <10 och 2,3 % hade bakteriemi vid "baseline". Hos de kliniskt utvärderingsbara patienterna var frekvensen klinisk bot för ceftolozan/tazobaktam 95,9 % hos 293 patienter under 65 års ålder och 87,8 % hos 82 patienter i åldern 65 år eller äldre.

Komplicerade urinvägsinfektioner

Det finns endast begränsade data om den kliniska effekten hos vuxna patienter med komplicerad infektion i de nedre urinvägarna. I en randomiserad studie med aktiv kontroll hade 18,2 % (126/693)

av de mikrobiologiskt utvärderingsbara patienterna en komplicerad infektion i nedre urinvägarna, varav 60/126 patienter behandlades med ceftolozan/tazobaktam. En av dessa 60 patienter hade bakteriemi vid "baseline".

Clostridioides difficile-associerad diarré

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med ceftolozan/tazobaktam (se avsnitt Biverkningar). Dessa typer av infektioner kan variera i svårighetsgrad från lindriga till livshotande. Det är därför viktigt att ha denna diagnos i åtanke hos patienter som får diarré under eller efter administrering av ceftolozan/tazobaktam. I dessa fall bör man överväga att sätta ut behandlingen med ceftolozan/tazobaktam och att sätta in understödande behandling tillsammans med specifik behandling mot *Clostridioides difficile*.

Icke-känsliga mikroorganismer

Användning av ceftolozan/tazobaktam kan resultera i överväxt av icke-känsliga mikroorganismer. Om superinfektion uppstår under eller efter behandling ska lämpliga åtgärder vidtas.

Ceftolozan/tazobaktam har ingen effekt på bakterier som producerar betalaktamasenzymer som både kan bryta ned ceftolozan och inte hämmas av tazobaktam-komponenten (se avsnitt Farmakodynamik).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test) och potentiell risk för hemolytisk anemi

Utveckling av ett positivt direkt antiglobulintest (DAGT) kan ske under behandling med ceftolozan/tazobaktam (se avsnitt Biverkningar). Det fanns inga tecken på hemolys hos patienter som fick positivt DAGT vid behandling i kliniska studier.

Natriumhalt

Varje injektionsflaska ceftolozan/tazobaktam innehåller 230 mg natrium motsvarande 11,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna. En injektionsflaska beredd med 10 ml 0,9 % natriumkloridlösning för injektion (fysiologisk koksaltlösning) innehåller 265 mg natrium per injektionsflaska motsvarande 13,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 g natrium för vuxna.

Interaktioner

Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan ceftolozan/tazobaktam och substrat, hämmare och inducerare av cytokrom P450-enzym (CYP-enzym) baserat på *in vitro*- och *in vivo*-studier.

In vitro-studier visade att ceftolozan, tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 inte hämmade CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 och inte inducerade CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Ceftolozan och tazobaktam utgjorde inte substrat för P-gp eller BCRP och tazobaktam var inte ett substrat för OCT2 vid terapeutiska plasmakoncentrationer *in vitro*. *In vitro*-data tyder på att ceftolozan inte hämmar P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K vid

terapeutiska plasmakoncentrationer *in vitro*. *In vitro*-data tyder på att varken tazobaktam eller tazobaktam-metaboliten M1 hämmar transportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eller BSEP vid terapeutiska plasmakoncentrationer.

Tazobaktam är ett substrat för OAT11 och OAT13. *In vitro* hämmade tazobaktam de humana transportörerna OAT1 och OAT3 med IC_{50} -värden på 118 respektive 147 ug/ml. Samtidig administrering av ceftolozan/tazobaktam med OAT1- och OAT3-substratet furosemid i en klinisk studie ökade inte signifikant plasmaexponeringen av furosemid (kvoterna mellan de geometriska medelvärdena var 0,83 och 0,87 för C_{max} respektive AUC). Emellertid kan aktiva substanser som hämmar OAT1 eller OAT3 (t.ex. probenecid) öka plasmakoncentrationerna av tazobaktam.

Graviditet

Det finns inga data från användning av ceftolozan/tazobaktam hos gravida kvinnor. Tazobaktam passerar över placenta. Det är inte känt om ceftolozan passerar över placenta.

Djurstudier med tazobaktam har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter) utan evidens för teratogena effekter. Studier med ceftolozan på möss och råttor har inte visade någon evidens för reproduktionstoxicitet eller teratogenicitet. Ceftolozan administrerat till råttor under dräktighet och digivning var associerat med en minskning av akustisk "startle response" (stark reaktion vid plötsligt ljud) hos hanungar på postnatal dag (PND) 60 (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Zerbaxa ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för kvinnan och fostret.

Amning

Det är okänt om ceftolozan och tazobaktam utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Zerbaxa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av ceftolozan och tazobaktam på fertiliteten hos människor har inte studerats. Fertilitetsstudier på råttor visade ingen effekt på fertilitet och parning efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller intravenös administrering av ceftolozan (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Zerbaxa kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av Zerbaxa (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Zerbaxa utvärderades i jämförande, kontrollerade kliniska fas 3-studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit) hos vuxna patienter.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 3\%$ i sammanlagda fas 3-studier av komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade

urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var illamående, huvudvärk, förstoppning, diarré och feber och de var i allmänhet lindriga eller måttliga.

Zerbaxa utvärderades i en jämförande, kontrollerad klinisk fas 3-studie av vuxna patienter med av sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 5\%$ i fas 3-studien av sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var diarré, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) och de var i allmänhet lindriga eller måttliga.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats under de kliniska studierna av Zerbaxa hos vuxna. Biverkningarna är klassificerade efter MedDRA organsystemklass och frekvens. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) (se tabell 4).

Tabell 4. Biverkningar som identifierats under de kliniska studierna av ceftolozan/tazobaktam hos vuxna

Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer	<i>Clostridioides difficile</i> -kolit ²	Candidiasis inklusive orofaryngeal och vulv

Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
		ovaginal ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -kolit ¹ , svamporsakad urinvägsinfektion ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> -infektion ²
Blodet och lymfsystemet	Trombocytos ¹	Anemi ¹
Metabolism och nutrition	Hypokalemi ¹	Hyperglykemi ¹ , hypomagnesemi ¹ , hypofosfatemi ¹
Psykiska störningar	Sömnlöshet ¹ , ångest ¹	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ¹ , yrsel ¹	Ischemisk stroke ¹
Hjärtat		Förmaksflimmer ¹ , takykardi ¹ , angina pectoris ¹
Blodkärl	Hypotoni ¹	Flebit ¹ , venös trombos ¹
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné ¹
Magtarmkanalen	Illamående ¹ , diarré ³ , förstoppning ¹ ,	

Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
	kräkning ³ , buksmärta ¹	Gastrit ¹ , uppsvälld buk ¹ , dyspepsi ¹ , flatulens ¹ , paralytisk ileus ¹
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ¹	Urtikaria ¹
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion ¹ , njursvikt ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber ¹ , reaktioner vid infusionsstället ¹	
Undersökningar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) ³ , förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) ³ , förhöjda transaminaser ² , onormal leverfunktionstest ² , förhöjda alkaliska fosfataser i blodet ² , förhöjt gamma-glutamyl transpeptidas (GGT) ²	Positivt Coombs test ³ , förhöjt serum gamma-glutamyl transpeptidas (GGT) ¹ , förhöjt serum alkaliskt fosfat ¹ , positivt <i>Clostridioides difficile</i> -test ²

¹ Specifikt för indikationerna komplicerade intraabdominella infektioner, akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner behandlade med Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenöst var 8:e timme) under upp till 14 dagar.

² Specifikt för indikationen sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni behandlad med Zerbaxa (2 g/1 g intravenöst var 8:e timme) under upp till 14 dagar.

³ Gäller alla indikationerna: komplicerade intraabdominella infektioner, akut pyelonefrit, komplicerade urinvägsinfektioner och sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni.

Pediatrik population

Säkerhetsbedömningen hos pediatrika patienter från födseln till under 18 år baseras på säkerhetsdata från två studier där 70 patienter med komplicerad intraabdominell infektion och 100 patienter med komplicerad urinvägsinfektion (inklusive akut pyelonefrit) fick Zerbaxa. Säkerhetsprofilen hos dessa 170 pediatrika patienter liknade i allmänhet den som observerades hos den vuxna populationen med komplicerad intraabdominell infektion och komplicerad urinvägsinfektion (inklusive akut pyelonefrit). Tre ytterligare biverkningar observerades hos den pediatrika populationen: neutropeni, ökad aptit och dysgeusi (samtliga med frekvens "vanliga"). De vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$ i sammanlagda pediatrika fas 2-studier) som förekom hos patienter som fick Zerbaxa var diarré, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt aspartataminotransferas (ASAT). Säkerhetsdata från patienter yngre än 3 månaders ålder med komplicerad intraabdominell infektion är begränsade.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Laboratorievärden

Utveckling av ett positivt direkt Coombs test kan ske under behandling med Zerbaxa. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 0,2 % hos patienter som fick Zerbaxa och 0 % hos patienter som fick komparatorn i kliniska studier av komplicerade intraabdominala infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 31,2 % hos patienter som fick Zerbaxa och 3,6 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier vid sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni hos vuxna. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 45,3 % hos patienter som fick Zerbaxa och 33,3 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier av komplicerade intraabdominella infektioner hos barn. Incidensen av serokonversion till ett positivt direkt Coombs test var 29,7 % hos patienter som fick Zerbaxa och 8,7 % hos patienter som fick meropenem i kliniska studier av komplicerade urinvägsinfektioner hos barn. I kliniska studier fanns inga tecken på hemolys i någon behandlingsgrupp hos patienter som utvecklade ett positivt direkt Coombs test.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med Zerbaxa. Den högsta singeldos av Zerbaxa som användes i kliniska studier var 3 g/1,5 g av ceftolozan/tazobaktam administrerat till friska försökspersoner.

I händelse av överdosering ska behandlingen med Zerbaxa sättas ut och generell symtomatisk behandling ges. Zerbaxa kan elimineras med hemodialys. Cirka 66 % av ceftolozan, 56 % av tazobaktam och 51 % av tazobaktam-metaboliten M1 eliminerades genom dialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ceftolozan tillhör cefalosporinklassen av antibakteriella medel. Ceftolozan utövar baktericid aktivitet genom att binda till viktiga penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till hämning av cellväggssyntesen hos bakterierna och efterföljande celledöd.

Tazobaktam är en betalaktam som strukturellt liknar penicillin. Det är en hämmare av många molekylära klass A-betalaktamaser, inkluderande CTX-M, SHV och TEM enzymer. Se nedan.

Resistensmekanismer

Mekanismerna för bakteriell resistens mot ceftolozan/tazobaktam innefattar:

- i. produktion av betalaktamaser, som kan hydrolysera ceftolozan och som inte inhiberas av tazobaktam (se nedan)
- ii. modifiering av penicillinbindande proteiner.

Tazobaktam inhiberar inte alla klass A-enzymmer.

Tazobaktam inhiberar inte heller följande typer av betalaktamaser:

- i. AmpC enzymmer (producerade av Enterobacter)
- ii. Serinbaserade karbapenemaser (t.ex. *Klebsiella pneumoniae* -karbapenemaser [KPC])
- iii. Metallobetalaktamaser (t.ex. New Delhi metallobetalaktamas [NDM])
- iv. Ambler klass D betalaktamaser (oxakarbapenemaser).

Farmakokinetisk/farmakodynamiskt förhållande

För ceftolozan har tiden då plasmakoncentrationen överstiger minsta inhiberande koncentration av ceftolozan för den infektiösa organismen visat sig vara den bästa prediktorn för effekt i infektionsmodeller på djur.

För tazobaktam visades PD-index associerat med effekt vara den procentandel av dosintervallet under vilket plasmakoncentrationen översteg ett tröskelvärde (%T>tröskelvärde). Tiden över

tröskelkoncentrationen har visat sig vara den parameter som bäst förutsäger effekten av tazobaktam i icke-kliniska *in vitro* och *in vivo* modeller.

Brytpunkter för resistensbestämning

Brytpunkterna för minsta inhiberande koncentration enligt "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) är:

Patogen	Typ av infektion	Minsta Inhiberande Koncentration (mg/l)	
		Känsliga	Resistenta
Enterobacter	Komplicerade intraabdominella infektioner* Komplicerade urinvägsinfektioner* Akut pyelonefrit* Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplicerade intraabdominella infektioner*	≤ 4	> 4

	Komplicerade urinvägsinfektio ner* Akut pyelonefrit * Sjukhusförvärva d pneumoni, inklusive ventilatorassoci erad pneumoni**		
<i>H. influenzae</i>	Sjukhusförvärva d pneumoni, inklusive ventilatorassoci erad pneumoni**	≤ 0,5	> 0,5

*Baserat på 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme.

**Baserat på 2 g ceftolozan/1 g tazobaktam intravenöst var 8:e timme.

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot de patogener som anges under respektive indikation och som var känsliga för Zerbaxa *in vitro*:

Komplicerade intraabdominella infektioner

Gramnegativa bakterier

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

Grampositiva bakterier

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit

Gramnegativa bakterier

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Gramnegativa bakterier

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

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för Zerbaxa i frånvaro av förvärvade resistensmekanismer:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro-data tyder på att följande arter inte är känsliga för ceftolozan/tazobaktam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatrisk population

Zerbaxa utvärderades i två blindade, randomiserade kliniska studier med aktiv kontroll hos pediatrika patienter från födseln (definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥ 7 dagar postnatal ålder) till under 18 år. Den ena studien hos patienter med komplicerade intraabdominella infektioner (i kombination med metronidazol) och den andra hos patienter med komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit. De primära effektmåten i dessa studier var att utvärdera säkerhet och tolerabilitet för ceftolozan/tazobaktam; effekt var ett sekundärt deskriptivt effektmått. Patienter under 18 år med eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (uppskattat med Bedside Schwartz ekvation) exkluderades från de

kliniska studierna. Data från patienter under 3 månaders ålder med komplicerade intraabdominella infektioner är dessutom mycket begränsad (en patient i behandlingsgruppen som fick Zerbaxa). Frekvensen för kliniskt tillfrisknande vid behandlingskontroll (Test Of Cure, TOC) av "modified-intent-to-treat" (MITT) var 80,0 % (56/70) för Zerbaxa jämfört med 100,0 % (21/21) för meropenem hos pediatrika patienter med komplicerade intraabdominella infektioner. Frekvensen för mikrobiologisk eradikering vid TOC av mikrobiologisk "modified-intent-to-treat" (mMITT) var 84,5 % (60/71) för Zerbaxa jämfört med 87,5 % (21/24) för meropenem hos pediatrika patienter med akut pyelonefrit och komplicerade urinvägsinfektioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zerbaxa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för sjukhusförvärvad pneumoni , inklusive ventilatorassocierad pneumoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

C_{\max} och AUC för ceftolozan/tazobaktam ökar approximativt i proportion till dosen inom ett singeldosintervall för ceftolozan på 250 mg till 3 g och för tazobaktam på 500 mg till 1,5 g. Ingen avsevärd ackumulering av ceftolozan/tazobaktam observerades efter flera 1-timmes intravenösa infusioner av 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam eller 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam administrerade var 8:e timme under upp till 10 dagar till friska vuxna med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för ceftolozan eller tazobaktam är oberoende av dosen.

Distribution

Bindningen av ceftolozan och tazobaktam till humana plasmaproteiner är låg (cirka 16-21 % respektive 30 %). Medelvärde (variationskoefficient, CV %) för distributionsvolymen vid steady-state för ceftolozan/tazobaktam hos friska vuxna män (n = 51) efter en i.v. engångsdos på 1 g/0,5 g var 13,5 l (21 %) och 18,2 l (25 %) för ceftolozan respektive tazobaktam, vilket är jämförbart med den extracellulära vätskevolymen.

Efter 1-timmens intravenös infusion av 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam, eller justerat baserat på njurfunktion, var 8:e timme till ventilerade vuxna patienter med bekräftad eller misstänkt lunginflammation (N=22), var koncentrationen ceftolozan och tazobactam i lungeepitelvätska högre än 8 mikrog/ml respektive 1 mikrog/ml, i över 100 % av doseringsintervallet. Genomsnittliga AUC-kvoter mellan epitelvätska och plasma i lungan var för ceftolozan och tazobaktam ungefär 50 % respektive 62 % och liknar de hos friska vuxna försökspersoner (cirka 61 % respektive 63 %) som fick 1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam.

Metabolism

Ceftolozan elimineras i urinen som oförändrad modersubstans och förefaller således inte metaboliseras i någon nämnvärd omfattning. Betalaktamringen i tazobaktam hydrolyseras så att den farmakologiskt inaktiva tazobaktam-metaboliten M1 bildas.

Eliminering

Ceftolozan, tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 elimineras via njurarna. Efter administrering av en i.v. engångsdos på

1 g/0,5 g ceftolozan/tazobaktam till friska vuxna män utsöndrades mer än 95 % av ceftolozanet i urinen som oförändrad moderssubstans. Mer än 80 % av tazobaktam utsöndrades som moderföreningen medan resterande mängd utsöndrades som tazobaktam-metaboliten M1. Efter en engångsdos av ceftolozan/tazobaktam var njurclearance för ceftolozan (3,41-6,69 l/h) jämförbar med plasmaclearance (4,10-6,73 l/h) och jämförbar med den glomerulära filtrationshastigheten för den obundna fraktionen, vilket tyder på att ceftolozan elimineras via njurarna genom glomerulär filtration.

Den genomsnittliga terminala eliminationshalveringstiden för ceftolozan och tazobaktam hos friska vuxna med normal njurfunktion är cirka 3 timmar respektive 1 timme.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{\max} och AUC för ceftolozan/tazobaktam ökar i proportion till dosen. Plasmanivåerna av ceftolozan/tazobaktam ökar inte nämnvärt efter multipla i.v. infusioner på upp till 2,0 g/1,0 g givet var 8:e timme under upp till 10 dagar hos friska vuxna med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) för ceftolozan är oberoende av dosen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ceftolozan/tazobaktam och tazobaktam-metaboliten M1 elimineras via njurarna.

Det dosnormaliserade geometriska medelvärdet för AUC för ceftolozan ökade upp till 1,26 gånger, 2,5 gånger respektive 5 gånger hos vuxna med lindrig, måttlig respektive svår njurfunktionsnedsättning, jämfört med friska vuxna med normal njurfunktion. Motsvarande dosnormaliserade geometriska medelvärde för AUC för tazobaktam ökade upp till cirka 1,3 gånger, 2 gånger respektive 4 gånger. För att bibehålla likartade systemiska exponeringar som för patienter med normal njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt Dosering).

Hos vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys elimineras ungefär två tredjedelar av den administrerade ceftolozan/tazobaktamdosen genom hemodialys. Rekommenderad dos till vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys vid komplicerade intraabdominella infektioner eller komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive akut pyelonefrit) är en enstaka laddningsdos på 500 mg/250 mg ceftolozan/tazobaktam följt av en underhållsdos på 100 mg/50 mg ceftolozan/tazobaktam administrerad var 8:e timme under resten av behandlingsperioden. Den rekommenderade dosen till vuxna med terminal njursvikt som får hemodialys vid sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni är en laddningsdos på 1,5 g/0,75 g ceftolozan/tazobaktam följt av en underhållsdos på 300 mg/150 mg ceftolozan/tazobaktam som administreras var 8:e timme under den återstående behandlingsperioden. Vid hemodialys bör dosen ges omedelbart efter avslutad dialys (se avsnitt Dosering).

Förhöjt renalt clearance

Efter en enstaka 1-timmes intravenös infusion av 2 g/1 g ceftolozan/tazobaktam till kritiskt sjuka vuxna med CrCl högre än eller lika med 180 ml/min (N=10) var medelvärdet för terminal

halveringstid av ceftolozan och tazobaktam 2,6 timmar respektive 1,5 timmar. Plasmakoncentrationen av fritt ceftolozan var högre än 8 mikrog/ml över 70 % av en 8 timmars period, koncentrationen av fritt tazobaktam var högre än 1 mikrog/ml över 60 % av en 8 timmars period. Ingen dosjustering av ceftolozan/tazobaktam är rekommenderad hos vuxna med sjukhusförvärvad pneumoni , inklusive ventilatorassocierad pneumoni med förhöjt renalt clearance.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom ceftolozan/tazobaktam inte genomgår levermetabolism förväntas inte systemisk clearance för ceftolozan/tazobaktam påverkas av nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för ceftolozan/tazobaktam till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader för exponeringen med avseende på ålder. Ingen dosjustering av ceftolozan/tazobaktam enbart baserat på ålder rekommenderas.

Pediatrika patienter

För dosrekommendationer för Zerbaxa till pediatrika patienter med komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit, se tabell 2 i avsnitt Dosering.

Farmakokinetiken för ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter (under 18 år) utvärderades i en fas 1-studie (vid bevisad eller misstänkt gramnegativ infektion) och två fas 2-studier (vid

komplicerade intraabdominella infektioner och komplicerade urinvägsinfektioner, inklusive pyelonefrit). Data från dessa tre studier slogs samman och populationsfarmakokinetiska modeller användes för att uppskatta individuell pediatrik steady-state AUC och C_{\max} samt för att utföra simuleringar för att bedöma sannolikheten att kunna uppnå kriterierna för farmakokinetik/farmakodynamik i populationen (probability of target attainment, PTA).

Den individuella steady-state AUC och C_{\max} för ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter från 2 år till under 18 år med komplicerade intraabdominella infektioner eller komplicerade urinvägsinfektioner liknade i allmänhet den hos vuxna. Det finns begränsad användningserfarenhet av ceftolozan och tazobaktam hos pediatrika patienter under 2 år. De rekommenderade dosregimerna hos dessa pediatrika patienter baserades på simuleringar utförda med populationsfarmakokinetiska modeller och inga kliniskt relevanta skillnader i steady-state AUC och C_{\max} förväntas mellan pediatrika patienter under 2 år och äldre barn och vuxna.

Det fanns inte tillräckligt med kliniska farmakokinetiska data hos pediatrika patienter med $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² med komplicerade intraabdominella infektioner eller komplicerade urinvägsinfektioner för att rekommendera en dosregim till pediatrika patienter med $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m².

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC för ceftolozan och tazobaktam. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på kön.

Etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analys av ceftolozan/tazobaktam sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC för ceftolozan/tazobaktam hos kaukasier jämfört med andra etniciteter. Ingen dosjustering rekommenderas baserat på etnicitet.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet hos vuxna och unga djur eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ceftolozan/tazobaktam.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans: ceftolozan administrerat till råttor under dräktighet och digivning var associerat med en minskning av akustisk "startle response" (stark reaktion vid plötsligt ljud) hos hanungar på postnatal dag (PND) 60 vid maternella doser på 300 och 1 000 mg/kg/dag. En dos på 300 mg/kg/dag till råttor var associerad med ett plasmaexponeringsvärde (AUC) för ceftolozan lägre än plasma-AUC-värdet för ceftolozan vid den högsta rekommenderade humana dosen av 2 gram var 8:e timme.

Peri/postnatal utveckling var försämrad (lägre vikt hos ungarna, ökat antal dödfödda, ökad dödlighet hos ungarna) parallellt med maternell toxicitet efter intraperitoneal administrering av tazobaktam till råttor.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att en av de aktiva substanserna, ceftolozan, kan utgöra en risk för ytvattenlevande vattendjur (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska innehåller ceftolozansulfat motsvarande 1 g ceftolozan och tazobaktamnatrium motsvarande 0,5 g tazobaktam.

Efter beredning med 10 ml spädningsvätska är den totala volymen av lösningen i flaskan 11,4 ml, som innehåller 88 mg/ml ceftolozan och 44 mg/ml tazobaktam.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 10 mmol (230 mg) natrium.

Efter beredning med 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller injektionsflaskan 11,5 mmol (265 mg) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Arginin

Vattenfri citronsyra

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

ceftolozan

Miljörisk: Användning av ceftolozan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: ceftolozan bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: ceftolozan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.0001 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.5 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref. I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 10 \cdot 10^6$

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200$ (ECHA default) (Ref. II)

$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10$ (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Reference III):

$EC_{50} \text{ 72h} = 0.04 \text{ mg/L}$ (growth rate)

$NOEC \text{ 72h} = 0.0018 \text{ mg/L}$ (growth rate)

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref. IV):

Chronic toxicity

$NOEC \text{ 21d} = 9.6 \text{ mg/L}$ (reproduction, growth rate, survival)

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref. V):

Chronic toxicity

$NOEC \text{ 32d} = 10 \text{ mg/L}$

No effects noted for any endpoint

$PNEC = 0.18 \text{ } \mu\text{g/L}$ ($1.8 \text{ ug/L} / 10$ based on the most sensitive NOEC for the blue-green algae and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0001 / 0.18 = 0.00038$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of ceftolozane has been considered to result in insignificant environmental risk."

Biotic degradation

Ready Biodegradation (OECD 301D) (Ref. VI):

0% Degradation in 28 days

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. VII):

22-55% to CO₂ in 99 days

DT₅₀ (total system) = 1.5 - 1.7 days

¹⁴C-labelled ceftolozane was incubated under aerobic conditions in the laboratory in two water/sediment systems (Swiss Lake [SL] and Schoonrewoerdsewiel [SW]) at 20 ± 2 °C in the dark for 99 days. The initial test substance concentration in the water layer of both test systems was 0.36 mg/L. The test systems were aerated continuously without disturbing the sediment. The outgoing air was passed subsequently through polyurethane foam (PUF), one trap containing ethylene glycol monoethyl ether (EGME) for trapping of organic volatiles and two traps containing 2M NaOH for trapping of CO₂.

Samples were taken immediately after spiking (single samples) and after 3, 7, 14, 28, 60 and 99 days of incubation (duplicate samples). At each sampling point, radioactivity in the traps, the water layer and sediment extract was determined by LSC. Radioactivity remaining in the sediment layer after extraction was determined by combustion/LSC. The water layer was directly analysed by HPLC. The sediment was extracted with 80/20 (v/v) acetonitrile/water; the extract was analysed by HPLC after evaporation of acetonitrile. Additional extractions were performed to characterise the bound residues.

Upon addition of ^{14}C -labelled ceftolozane to the water layer, ceftolozane degraded/dissipated from the water layer to less than 5% of applied radioactivity within 14 days of incubation in both the SL and SW system. Mineralisation was a major degradation pathway, with 55% (SL) or 22% (SW) of applied radioactivity recovered as CO_2 at the end of the incubation period. Organic volatiles were not detected (<0.1%). Bound residues increased throughout the study, reaching a mean maximum of 35% of applied radioactivity after 7 days of incubation in the SL water/sediment system and 61% of applied radioactivity at the end of the incubation period of the SW water/sediment system. None of the substance was detected in the sediment layer.

One transformation product, which exceeded 10% of applied radioactivity, was detected in the water layer of both test systems. All other detected transformation products were less than 10%.

Justification of chosen biotic degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system and >15% remained as parent compound, ceftolozane is slowly degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. VIII):

Log Kow = - 0.21 at pH 7.4

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Kow < 4, ceftolozane has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- III. IBACON, 2013. "CXA-101: A GLP Fresh Water Cyanobacteria *Anabaena flosaquae* Growth Inhibition Test", Report CX.101.TX.030; Institut für Biologische Analytik Project 77791210 und Consulting IBACON GmbH Arheilger Weg 17 64380 Rossdorf Germany.
- IV. WIL Research, 2013. "CXA-101: A GLP DAPHNIA MAGNA, REPRODUCTION TEST (SEMI-STATIC)", Report CX.101.TX.023; WIL Research, Europe B.V. Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- V. WIL Research, 2013. ""CXA-101: A GLP FATHEAD MINNOW EARLY-LIFE STAGE TOXICITY TEST (SEMI-STATIC)""", Report CX.101.TX.005; WIL Research, Europe B.V. Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands."
- VI. WIL Research, 2013. "CXA-101: A GLP ASSESSMENT OF READY BIODEGRADABILITY USING A CLOSED BOTTLE TEST", Report CX.101.TX.006; WIL Research, Europe B.V. Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.

- VII. WIL Research, 2013. "CCXA-101: A GLP WATER/SEDIMENT STUDY", Report CX.101.TX.011; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VIII. Pion Labs, 2012. "logP/logD Determination", Report R122400-Rev00; Pion Inc. 10 Cook St., Billerica, MA, USA.

Tazobaktam

Miljörisk: Användning av tazobaktam har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Tazobaktam bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Tazobaktam har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.111 \mu\text{g/l. } \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 810 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Reference III):

NOEC (72 hours) (growth rate) = 440 ug/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref. IV):

Chronic toxicity

NOEC (21 day) (growth rate, reproduction, survival) = 9600 ug/L

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref. V):

Chronic toxicity

NOEC (32 day) (growth rate, survival, development) = 10600 ug/L

PNEC = 44 µg/L (440 ug/L/ 10 based on the most sensitive NOEC for the blue-green algae and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.011/44 = 0.0025$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of tazobactam has been considered to result in insignificant environmental risk."

Biotic degradation

Ready degradability (OECD 301D) (Ref. VI)

Not readily biodegradable (2 to 10% degradation in 28 days)

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. VII)

Half-life = 5 -12 days in total water-sediment systems

Half-life = 4.5 - 11.3 days in water layers

Tazobactam degraded in the Swiss Lake (SL) and Schoonrewoerdsewiel (SW) systems with a degradation time for 90% degradation (DT_{90}) of 39.7 or 16.5 days, respectively.

Tazobactam remained primarily in the water layer with no major amounts detected in the sediment layer. Tazobactam degraded to five transformation products that were found in the water layer at >10% of applied radioactivity in both test systems, with M-2 (confirmed to be Tazobactam M1) determined to be the major transformation product after 14 days in either system. No transformation products exceeded 10% of applied in the sediment layer.

¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium was incubated under aerobic conditions in the laboratory in the SL and SW water/sediment systems at 20 ± 2 °C in the dark and aerated continuously without disturbing the sediment. The outcoming air was passed subsequently through polyurethane foam (PUF), one trap containing ethylene glycol monoethyl ether (EGME) for trapping of organic volatiles and two traps containing 2M NaOH for trapping of

CO₂. The SL system was incubated for 97 days and the SW system was incubated for 104 days. The initial ¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium concentrations in the water layer were 0.30 and 0.31 mg/L for SL and SW system, respectively.

Samples were taken immediately after spiking (single samples) and after 3, 7, 14, 28, 57 (SL), 64 (SW), 97 (SL) and 104 (SW) days of incubation (duplicate samples). At each time point, radioactivity in the traps, the water layer and sediment extract was determined by LSC. Radioactivity remaining in the sediment layer after extraction was determined by combustion/LSC.

The water layer was directly analysed on HPLC. The sediment was extracted with 80/20 (v/v) acetonitrile/water. After evaporation of acetonitrile, the remaining aqueous residue was analysed on HPLC. A selection of samples was analysed by TLC.

Upon addition of ¹⁴C-labelled Tazobactam Sodium to the water layer, Tazobactam degraded in the water layer to less than 5% of applied radioactivity within 57 days of incubation in the SL system and to less than 5% of applied within 28 days of incubation in the SW system. No major amounts of Tazobactam Sodium were detected in the sediment layer: at maximum 7% of applied was detected in the sediment of the SL system after 3 to 7 days of incubation and 5% in the SW system after 3 days of incubation. Mineralisation to CO₂ was not significant ($\leq 2\%$) in both systems and no organic volatiles were detected ($\leq 0.1\%$). Bound residues increased to 19% (SL) or 11% (SW) of applied at the end of the incubation period.

Five transformation products, each exceeding 10% of applied radioactivity were detected in both test systems. The majority of the activity of these transformation products was recovered in the water layer. The major transformation product was M-2 at 30% of applied (only detected in water layer) after 14 days of incubation in the SL system and at 53% of applied (only detected in water layer) after 14 days of incubation in the SW system. Upon subsequent analysis (using a sponsor supplied reference standard) M-2 was identified as Tazobactam M1. M-3 was detected at 15% of applied (only detected in water layer) after 57 days of incubation in the SL system and 28% of applied (26% in the water layer) after 104 days of incubation in the SW system. M-4 was detected at 20% of applied (18% in the water layer) after 28 days of incubation in the SL system and at 31% of applied (25% in the water layer) after 28 days of incubation in the SW system. M-5 was detected at 15% of applied (12% in the water layer) after 97 days of incubation in the SL system and at 37% of applied (31% in the water layer) after 104 days of incubation in the SW system. M-7 was detected at 11% of applied (9.5% in the water layer) after 97 days of incubation in the SL system and at 18% of applied (14% in the water layer) after 28 days of incubation in the SW system.

Justification of chosen biotic degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system, the substance is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. VIII)

Log K_{ow} = - 0.63 at pH 7.4

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- III. IBACON, 2013. "Tazobactam Sodium: A GLP Fresh Water Cyanobacteria to Anabaena flos-aquae Growth Inhibition Test", Report CX.101.TX.029; Institut für Biologische Analytik und Consulting(IBACON GmbH) Arheilger Weg 17 64380 Rossdorf Germany.
- IV. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP DAPHNIA MAGNA, REPRODUCTION TEST (SEMI-STATIC)", Report CX.101.TX.014; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- V. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP FATHEAD MINNOW EARLY-LIFE STAGE TOXICITY TEST (SEMI-STATIC)", Report CX.101.TX.016; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VI. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP ASSESSMENT OF READY BIODEGRADABILITY USING A CLOSED BOTTLE TEST", Report CX.101.TX.017; WIL Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD 's-Hertogenbosch, The Netherlands.
- VII. WIL Research, 2013. "TAZOBACTAM SODIUM: A GLP WATER/SEDIMENT STUDY", Report CX.101.TX.022; WIL

Research, Europe B.V.Hambakenwetering 7 5231 DD
's-Hertogenbosch, The Netherlands.

VIII. Prion, 2012. "log P/log D Determination" R122381-Rev03; Prion Inc, 10 Cook St, Billerica, MA, USA .

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid förvaring i 24 timmar vid rumstemperatur eller i 4 dygn vid 2-8 °C. Läkemedlet är ljuskänsligt och ska skyddas från ljus när det inte förvaras i originalförpackningen.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktions

Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Aseptisk teknik måste tillämpas vid beredning av infusionslösningen.

Beredning av doser

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning bereds med 10 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Därefter skakas flaskan försiktigt så att pulvret löses upp. Den slutliga volymen för varje injektionsflaska är cirka 11,4 ml. Den erhållna koncentrationen för varje injektionsflaska är cirka 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan och 44 mg/ml tazobaktam).

VARNING: DEN BEREDDA LÖSNINGEN ÄR INTE AVSEDD FÖR DIREKT INJEKTION.

Zerbaxa infusionsvätska, lösning är klar och färglös till svagt gul.

Färgvariationer inom detta område påverkar inte läkemedlets potens.

Se avsnitt Dosering för rekommenderad dosregim för Zerbaxa baserad på indikation och njurfunktion.

Beredning av varje dos visas nedan.

Instruktioner för beredning av doser till vuxna i INFUSIONSPÅSE

För beredning av dosen 2 g ceftolozan/1 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml per injektionsflaska) från två beredda injektionsflaskor med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från en beredd injektionsflaska och 5,7 ml från en andra beredd injektionsflaska med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam: dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) från den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 500 mg ceftolozan/250 mg tazobaktam: dra upp 5,7 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 300 mg ceftolozan/150 mg tazobaktam: dra upp 3,5 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 250 mg ceftolozan/125 mg tazobaktam: dra upp 2,9 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

För beredning av dosen 100 mg ceftolozan/50 mg tazobaktam: dra upp 1,2 ml av innehållet från den beredda injektionsflaskan. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 100 ml 0,9 % natriumklorid för injektion (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos för injektion.

Instruktioner för beredning av pediatrika doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA

OBSERVERA: Följande procedur beskriver stegen för att bereda 100 ml stamlösning med en slutkoncentration på 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam. Volymen av stamlösningen som ska administreras till den pediatrika patienten baseras på att beräkna lämplig dos baserat på patientens vikt (se avsnitt Dosering i produktresumén). Detaljerade steg och beräkningar tillhandahålls nedan.

1. Beredning av stamlösning (100 ml av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam):

Dra upp hela innehållet (cirka 11,4 ml) av den beredda injektionsflaskan med hjälp av en injektionsspruta. Tillsätt detta till en infusionspåse som innehåller 89 ml 0,9 % natriumklorid, injektionsvätska, lösning (fysiologisk koksaltlösning) eller 5 % glukos, injektionsvätska, lösning.

2. Beredning av erforderlig volym stamlösning för infusionsvätska:

- a.** Beräkna lämplig mängd Zerbaxa (i mg) för att erhålla önskad dos till den pediatrika patienten. Beräkna lämplig volym av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam stamlösning att administrera, baserat på denna dos i mg.

Se tabell 5. för att bekräfta beräkningarna. Observera att tabellen INTE inkluderar alla möjliga beräkningar utan kan användas för att uppskatta ungefärlig volym för att verifiera beräkningen.

- b. Överför en lämplig beräknad volym av stamlösningen till infusionspåse eller infusionsspruta av lämplig storlek. Tabell 5 visar ungefärliga värden och det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste graderingsmärke på en spruta av lämplig storlek för mindre volymer.

Tabell 5: Beredning av Zerbaxa för pediatrika patienter (från födseln* till under 18 år) från 100 ml stamlösning av 10 mg/ml ceftolozan/5 mg/ml tazobaktam

Zerbaxa dos (mg/kg kroppsvikt)	Vikt (kg)	Beräknad mängd ceftolozan (mg)	Beräknad mängd tazobaktam (mg)	Volym stamlösning att administrera till patient (ml)
ceftolozan 20 mg/kg kroppsvikt/ tazobaktam 10 mg/kg kroppsvikt**	50 och uppåt	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

*Definierat som >32 veckors gestationsålder och ≥7 dagar postnatal ålder.

****Barn som väger >50 kg och med eGFR >50 ml/min/1,73 m² bör inte överskrida den maximala dosen av 1 g ceftolozan/0,5 g tazobaktam.**

En av de aktiva substanserna, ceftolozan, kan ha skadliga effekter om den når vattenmiljön (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Kasta inte bort oanvänt läkemedel eller avfall via avloppsvatten. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder hjälper till att skydda miljön.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gulaktigt pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1 g/0,5 g Vitt till gulaktigt pulver

1 x 10 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga
förskrivare: tandläkare