

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam

Após reconstituição com 10 ml de solvente, o volume total da solução no frasco para injetáveis é de 11,4 ml, o que contém 88 mg/ml de ceftolozano e 44 mg/ml de tazobactam.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 10 mmol (230 mg) de sódio.

Quando o pó é reconstituído com 10 ml de solução para injeção de cloreto de sódio, a 9 mg/ml (0,9 %), o frasco para injetáveis contém 11,5 mmol (265 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Zerbaxa é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos (ver secção 5.1):

- Infeções intra-abdominais complicadas (ver secção 4.4);
- Pielonefrite aguda;
- Infeções complicadas das vias urinárias (ver secção 4.4);
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV).

Deverão ser tidas em consideração as normas orientadoras acerca do uso apropriado de agentes antibacterianos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O regime posológico intravenoso recomendado para doentes com depuração de creatinina > 50 ml/min está indicado na Tabela 1, de acordo com o tipo de infeção.

**Tabela 1: Dose intravenosa de Zerbaxa de acordo com o tipo de infeção em doentes com depuração de creatinina > 50 ml/min**

<b>Tipo de infeção</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência</b>	<b>Tempo de perfusão</b>	<b>Duração do tratamento</b>
Infeção intra-abdominal complicada*	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	4-14 dias
Infeção complicada das vias urinárias Pielonefrite aguda	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	7 dias
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**	2 g ceftolozano / 1 g tazobactam	A cada 8 horas	1 hora	8-14 dias

\*A ser utilizado em associação com metronidazol quando se suspeite de agentes patogénicos anaeróbios.

\*\*A ser utilizado em associação com um agente antibacteriano ativo contra agentes patogénicos Gram-positivo quando confirmado ou se suspeite que estes estão a contribuir para o processo infeccioso.

#### Populações especiais

##### *Idosos (≥ 65 anos de idade)*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em idosos apenas com base na idade (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCl] estimada > 50 ml/min) (ver secção 5.2).

Em doentes com compromisso renal moderado ou grave, e em doentes com doença renal terminal submetidos a hemodiálise, a dose deverá ser ajustada conforme indicado na Tabela 2 (ver secções 5.1 e 6.6).

**Tabela 2: Regime posológico intravenoso recomendado de Zerbaxa em doentes com depuração da creatinina ≤ 50 ml/min**

<b>CrCl estimada (ml/min)*</b>	<b>Infeções intra-abdominais complicadas, infeções complicadas das vias urinárias, e pielonefrite aguda**</b>	<b>Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**</b>
30 a 50	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas
15 a 29	250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas	500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas
Doença renal terminal, sujeito a hemodiálise	Uma dose de carga única de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam, seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)	Uma dose de carga única de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam seguida após 8 horas de uma dose de manutenção de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento (nos dias da hemodiálise, a dose deverá ser administrada o mais cedo possível após terminar a hemodiálise)

\*CrCl estimada de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.

\*\*Todas as doses de Zerbaxa são administradas por via intravenosa durante 1 hora e são recomendadas para todas as indicações. A duração do tratamento deve seguir as recomendações da Tabela 1.

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ceftolozano/tazobactam em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Zerbaxa é para ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de 1 hora para todas as doses.

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Para incompatibilidades, ver secção 6.2.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano do grupo da cefalosporina;
- Hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex. penicilinas ou carbapenemes).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Reações de hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafilaxia) (ver secções 4.3 e 4.8). Se ocorrer uma reação alérgica grave durante o tratamento com ceftolozano/tazobactam, o medicamento deve ser suspenso e devem ser tomadas medidas adequadas.

Os doentes que tenham uma história de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas ou a outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos poderão ter também hipersensibilidade a ceftolozano/tazobactam.

O ceftolozano/tazobactam é contraindicado em doentes com uma história de hipersensibilidade a ceftolozano, tazobactam ou cefalosporinas (ver secção 4.3).

Ceftolozano/tazobactam é também contraindicado em doentes com hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex. penicilinas ou carbapenemes) (ver secção 4.3).

Ceftolozano/tazobactam deve ser utilizado com precaução em doentes com história de qualquer outro tipo de reação de hipersensibilidade a penicilinas ou a outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos.

### Efeito na função renal

Foi observado um declínio da função renal em doentes a receber ceftolozano/tazobactam.

### Compromisso da função renal

A dose de ceftolozano/tazobactam deve ser ajustada com base na função renal (ver secção 4.2, Tabela 2).

Em ensaios clínicos de infeções intra-abdominais complicadas e infeções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite, a eficácia de ceftolozano/tazobactam foi menor em doentes com compromisso renal moderado em comparação com doentes com função renal normal ou ligeiramente

comprometida de base. Doentes com compromisso renal de base devem ser monitorizados frequentemente para quaisquer alterações da função renal durante o tratamento e a dose de ceftolozano/tazobactam deve ser ajustada conforme necessário.

#### Limitações dos dados clínicos

Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes imunocomprometidos, doentes com neutropenia grave e doentes com doença renal terminal em hemodiálise.

#### *Infeções intra-abdominais complicadas*

Num ensaio em doentes com infeção intra-abdominal complicada, o diagnóstico mais frequente foi perfuração apendicular ou abscesso peri-apendicular (420/970 [43,3%] doentes), dos quais 137/420 (32,6%) tinha peritonite difusa de base. Aproximadamente 82% de todos os doentes do ensaio tinha índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) < 10 e 2,3% tinha bacteremia de base. Nos doentes clinicamente avaliáveis (CA), as taxas de cura clínica para ceftolozano/tazobactam foram 95,9% em 293 doentes com idade inferior a 65 anos e 87,8% em 82 doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

#### *Infeções complicadas das vias urinárias*

Os dados de eficácia clínica em doentes com infeção complicada das vias urinárias inferiores são limitados. Num ensaio aleatorizado controlado com ativo 18,2% (126/693) dos doentes microbiologicamente avaliáveis (MA) tinham infeções complicadas das vias urinárias inferiores, incluindo 60/126 doentes tratados com ceftolozano/tazobactam. Um destes 60 doentes tinha bacteremia de base.

#### Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foram notificadas a colite e colite pseudomembranosa associadas a antibacterianos com a utilização de ceftolozano/tazobactam (ver secção 4.8). A gravidade destes tipos de infeção pode variar desde ligeira até com risco de vida. Assim, é importante ter em consideração este diagnóstico nos doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de ceftolozano/tazobactam. Nestas circunstâncias, deverão ser consideradas a descontinuação da terapêutica com ceftolozano/tazobactam e a utilização de medidas de suporte juntamente com a administração de tratamento específico para *Clostridioides difficile*.

#### Microrganismos não-suscetíveis

A utilização de ceftolozano/tazobactam pode promover o crescimento de microrganismos não suscetíveis. Devem ser tomadas medidas apropriadas caso ocorram superinfeções durante ou após o tratamento.

Ceftolozano/tazobactam não é ativo contra bactérias produtoras de enzimas beta-lactamases que não são inibidas pelo tazobactam (ver secção 5.1).

#### Seroconversão no teste de anti-globulina direto (teste de Coombs) e risco potencial de anemia hemolítica

Durante o tratamento com ceftolozano/tazobactam pode desenvolver-se um teste de anti-globulina direto positivo (DAGT) (ver secção 4.8). Em estudos clínicos não houve evidência de hemólise nos doentes que desenvolveram um DAGT positivo durante o tratamento.

#### Teor de sódio

Ceftolozano/tazobactam contém 230 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 11,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. O frasco para injetáveis após reconstituição com 10 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9 % (solução salina

normal) para injeção contém 265 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 13,3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base nos estudos *in vitro* e *in vivo*, não se antecipam interações medicamentosas significativas entre ceftolozano/tazobactam e os substratos, inibidores e indutores das enzimas do citocromo P450 (CYPs).

Os estudos *in vitro* demonstraram que o ceftolozano, o tazobactam e o metabolito M1 de tazobactam não inibiram a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4, e não induziram as CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em concentrações plasmáticas terapêuticas.

Em concentrações plasmáticas terapêuticas *in vitro*, o ceftolozano e o tazobactam não foram substratos para a P-gp ou para a BCRP, e o tazobactam não foi um substrato para a OCT2. Os dados *in vitro* indicam que o ceftolozano não inibiu a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2-K em concentrações plasmáticas terapêuticas. Os dados *in vitro* indicam que nem o tazobactam nem o metabolito M1 do tazobactam inibiram a P-gp, os transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP em concentrações plasmáticas terapêuticas.

Tazobactam é um substrato para OAT1 e OAT3. Tazobactam inibiu os transportadores OAT1 e OAT3 humanos *in vitro*, com valores de IC<sub>50</sub> de 118 e 147 mcg/ml, respetivamente. Num estudo clínico, a administração concomitante de ceftolozano/tazobactam com furosemida, um substrato para a OAT1 e OAT3, não aumentou significativamente as exposições plasmáticas à furosemida (razões das médias geométricas de 0,83 e 0,87 para C<sub>max</sub> e AUC, respetivamente). Contudo, as substâncias ativas que inibem a OAT1 e OAT3 (p. ex., probenecida) podem aumentar as concentrações plasmáticas de tazobactam.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de ceftolozano/tazobactam em mulheres grávidas. Tazobactam atravessa a placenta. Desconhece-se se ceftolozano atravessa a placenta.

Os estudos com tazobactam em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) sem evidências de efeitos teratogénicos. Estudos com ceftolozano em ratinhos e ratos não demonstraram evidência de toxicidade reprodutiva ou de teratogenicidade. Ceftolozano administrado a ratos durante a gestação e amamentação foi associado a uma diminuição da resposta de sobressalto auditivo em crias do sexo masculino com a idade de 60 dias pós-nascimento (DPN) (ver secção 5.3)

Zerbaxa apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado justificar os possíveis riscos para a mulher grávida e para o feto.

##### Amamentação

Desconhece-se se ceftolozano e tazobactam são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zerbaxa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Os efeitos de ceftolozano e tazobactam sobre a fertilidade no ser humano não foram estudados. Os estudos de fertilidade em ratos não demonstraram qualquer efeito sobre a fertilidade e acasalamento

após a administração intraperitoneal de tazobactam ou a administração intravenosa de ceftolozano (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Zerbaxa pode reduzir ligeiramente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas após administração de Zerbaxa (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Zerbaxa foi avaliado em ensaios clínicos de Fase 3, controlados com comparador, de infeções intra-abdominais complicadas e infeções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite).

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 3\%$  nos ensaios de Fase 3 agrupados de infeções intra-abdominais complicadas e infeções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite) que ocorreram em doentes tratados com Zerbaxa foram náuseas, cefaleia, obstipação, diarreia e pirexia, e foram geralmente de gravidade ligeira a moderada.

Zerbaxa foi avaliado num ensaio clínico de Fase 3, controlado por comparador, na pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 5\%$  num ensaio clínico de Fase 3 na pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador) que ocorreram em doentes tratados com Zerbaxa foram diarreia, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada e foram geralmente de gravidade ligeira ou moderada.

##### Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas durante os estudos clínicos com Zerbaxa. As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência MedDRA. As categorias de frequência derivam das seguintes convenções: frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Reações adversas identificadas durante os estudos clínicos com ceftolozano/tazobactam**

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Infeções e infestações	Colite por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>	Candidíase incluindo orofaríngea e vulvovaginal <sup>1</sup> , colite por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup> , infeção fúngica das vias urinárias <sup>1</sup> , infeção por <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitose <sup>1</sup>	Anemia <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia <sup>1</sup>	Hiperglicemia <sup>1</sup> , hipomagnesemia <sup>1</sup> , hipofosfatemia <sup>1</sup>
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia <sup>1</sup> , ansiedade <sup>1</sup>	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia <sup>1</sup> , tonturas <sup>1</sup>	AVC isquémico <sup>1</sup>
Cardiopatias		Fibrilhação auricular <sup>1</sup> , taquicardia <sup>1</sup> , angina de peito <sup>1</sup>
Vasculopatias	Hipotensão <sup>1</sup>	Flebite <sup>1</sup> , flebotrombose <sup>1</sup>

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia <sup>1</sup>
Doenças gastrointestinais	Náuseas <sup>1</sup> , diarreia <sup>3</sup> , obstipação <sup>1</sup> , vômitos <sup>3</sup> , dor abdominal <sup>1</sup>	Gastrite <sup>1</sup> , distensão abdominal <sup>1</sup> , dispepsia <sup>1</sup> , flatulência <sup>1</sup> , íleus paralítico <sup>1</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea <sup>1</sup>	Urticária <sup>1</sup>
Doenças renais e urinárias		Compromisso renal <sup>1</sup> , insuficiência renal <sup>1</sup>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia <sup>1</sup> , reações no local de perfusão <sup>1</sup>	
Exames complementares de diagnóstico	Alanina aminotransferase aumentada <sup>3</sup> , aspartato aminotransferase aumentada <sup>3</sup> , transaminases aumentadas <sup>2</sup> , prova da função hepática anormal <sup>2</sup> , fosfatase alcalina no sangue aumentada <sup>2</sup> , gamaglutamiltransferase aumentada <sup>2</sup>	Teste de Coombs positivo <sup>3</sup> , gama-glutamil transpeptidase sérica (GGT) aumentada <sup>1</sup> , fosfatase alcalina sérica aumentada <sup>1</sup> , teste positivo a <i>Clostridioides</i> <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Específico para as indicações infecções intra-abdominais complicadas, pielonefrite aguda e infecções complicadas das vias urinárias tratadas com Zerbaxa (1 g / 0,5 g por via intravenosa a cada 8 horas) durante até 14 dias.

<sup>2</sup> Específico para a indicação pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador tratada com Zerbaxa (2 g / 1 g por via intravenosa a cada 8 horas) durante até 14 dias.

<sup>3</sup> Aplica-se a todas as indicações: infecções intra-abdominais complicadas, pielonefrite aguda, infecções complicadas das vias urinárias e pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Valores laboratoriais*

Pode ocorrer o desenvolvimento de um teste de Coombs direto positivo durante o tratamento com Zerbaxa. A incidência de seroconversão para um teste de Coombs direto positivo foi de 0,2% em doentes aos quais foi administrado Zerbaxa e de 0% em doentes aos quais foi administrado o comparador em ensaios clínicos de infecções intra-abdominais complicadas e infecções complicadas das vias urinárias. A incidência de seroconversão para um teste de Coombs direto positivo foi de 31,2% em doentes aos quais foi administrado Zerbaxa e 3,6% em doentes aos quais foi administrado meropenem nos ensaios de pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador. Não houve evidência de hemólise, em estudos clínicos, em doentes que desenvolveram um teste de Coombs direto positivo em qualquer grupo de tratamento.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe experiência em sobredosagem com Zerbaxa. A dose única mais elevada de Zerbaxa, administrada em estudos clínicos foi de 3 g / 1,5 g de ceftolozano/tazobactam, administrada a voluntários saudáveis.

Em caso de sobredosagem, Zerbaxa deverá ser descontinuado e administrado tratamento de suporte geral. Zerbaxa pode ser removido por hemodiálise. Aproximadamente 66% do ceftolozano, 56% do tazobactam e 51% do metabolito M1 de tazobactam foram removidos por diálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, outras cefalosporinas e penemes, código ATC: J01DI54.

#### Mecanismo de ação

Ceftolozano pertence aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas. Ceftolozano exerce uma atividade bactericida através da ligação a importantes proteínas de ligação à penicilina (PBPs – *penicillin-binding proteins*), resultando na inibição da síntese da parede celular bacteriana e subsequente morte celular.

Tazobactam é um beta-lactâmico estruturalmente relacionado com as penicilinas. É um inibidor de muitas beta-lactamases de Classe molecular A, incluindo as enzimas CTX-M, SHV e TEM. Ver em baixo.

#### Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana ao ceftolozano/tazobactam incluem:

- i. Produção de beta-lactamases que têm a capacidade de hidrolisar o ceftolozano e que não são inibidas pelo tazobactam (ver em baixo).
- ii. Modificação das PBPs.

O tazobactam não inibe todas as enzimas da Classe A.

Adicionalmente, o tazobactam não inibe os seguintes tipos de beta-lactamases:

- i. Enzimas AmpC (produzidas pelas Enterobacterales)
- ii. Carbapenemases do grupo serina (por ex., carbapenemases *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- iii. Metallo-beta-lactamases (por ex., metallo-beta-lactamases New Delhi [NDM])
- iv. Beta-lactamases Classe D de Ambler (OXA-carbapenemases).

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para o ceftolozano foi demonstrado que o período de tempo em que a concentração plasmática excede a concentração inibitória mínima de ceftolozano para o agente infeccioso, é o melhor preditor de eficácia em modelos de infecção animal.

Para o tazobactam o índice de FD associado com a eficácia foi definido como a percentagem do intervalo de dose durante o qual a concentração plasmática de tazobactam excede um valor limite (%T > limite). O tempo acima de uma concentração limite foi estabelecido como o parâmetro que melhor prevê a eficácia de tazobactam em modelos não-clínicos *in vitro* e *in vivo*.

### Concentrações críticas nos testes de sensibilidade

Os valores críticos das concentrações inibitórias mínimas estabelecidas pelo Comité Europeu para Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* [EUCAST]) são os seguintes:

Agente patogénico	Tipo de infeção	Concentrações inibitórias mínimas (mg/l)	
		Suscetível	Resistente
Enterobacterales	Infeções intra-abdominais complicadas* Infeções complicadas das vias urinárias* Pielonefrite aguda*	≤ 1	> 1
Enterobacterales	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infeções intra-abdominais complicadas* Infeções complicadas das vias urinárias* Pielonefrite aguda* Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**	≤ 0,5	> 0,5

\*Com base em 1 g ceftolozano / 0,5 g de tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas.

\*\*Com base em 2 g ceftolozano / 1 g de tazobactam por via intravenosa a cada 8 horas.

### Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Foi demonstrada a eficácia em estudos clínicos contra os agentes patogénicos mencionados abaixo de cada indicação, que foram suscetíveis a Zerbaxa *in vitro*:

#### ***Infeções intra-abdominais complicadas***

##### Bactérias Gram-negativo

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Bactérias Gram-positivo

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### ***Infeções complicadas das vias urinárias, incluindo pielonefrite***

##### Bactérias Gram-negativo

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

## ***Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador***

### Bactérias Gram-negativo

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Não foi estabelecida eficácia clínica contra os seguintes agentes patogénicos, apesar de os estudos *in vitro* sugerirem que seriam suscetíveis a Zerbaxa na ausência de mecanismos de resistência adquirida:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

Os dados *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são suscetíveis a ceftolozano/tazobactam:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zerbaxa em um ou mais subgrupos da população pediátrica em infeção intra-abdominal complicada, em infeção complicada das vias urinárias e em pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A  $C_{max}$  e a AUC de ceftolozano/tazobactam aumentam de forma aproximadamente proporcional à dose, dentro do intervalo de doses únicas de ceftolozano de 250 mg a 3 g e do intervalo de doses únicas de tazobactam de 500 mg a 1,5 g. Não foi observada qualquer acumulação apreciável de ceftolozano/tazobactam após perfusões intravenosas múltiplas com duração de 1 hora de 1 g/0,5 g de ceftolozano/tazobactam ou 2 g / 1 g de ceftolozano/tazobactam, administrados a cada 8 horas durante um período de até 10 dias em adultos saudáveis com função renal normal. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de ceftolozano ou tazobactam é independente da dose.

### Distribuição

A ligação de ceftolozano e tazobactam às proteínas plasmáticas humanas é baixa (aproximadamente 16% a 21% e 30%, respetivamente). O volume de distribuição médio no estado estacionário (coeficiente de variação CV%) da distribuição de ceftolozano/tazobactam em indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino (n=51) após uma dose intravenosa única de 1 g/0,5 g foi de 13,5 l (21%) e 18,2 l (25%) para o ceftolozano e o tazobactam, respetivamente, semelhante ao volume do fluido extracelular.

Após perfusões intravenosas de 1 hora de 2 g / 1 g de ceftolozano/tazobactam, ou de doses ajustadas com base na função renal, a cada 8 horas em doentes ventilados com pneumonia confirmada ou suspeita de pneumonia (N=22), as concentrações de ceftolozano e tazobactam no fluido de

revestimento epitelial pulmonar foram superiores a 8 mcg/ml e 1 mcg/ml, respetivamente, durante 100% do intervalo de doseamento. As razões médias entre AUC pulmonar epitelial e plasmática livre de ceftolozano e tazobactam foram de aproximadamente 50% e 62%, respetivamente, e são semelhantes às de indivíduos saudáveis (aproximadamente 61% e 63%, respetivamente) aos quais foi administrado 1 g / 0,5 g de ceftolozano/tazobactam.

### Biotransformação

Ceftolozano é eliminado na urina na forma da substância original inalterada, e portanto não parece ser metabolizado numa extensão apreciável. O anel beta-lactâmico de tazobactam é hidrolisado, formando o metabolito M1 de tazobactam, farmacologicamente inativo.

### Eliminação

Ceftolozano, tazobactam e o metabolito M1 de tazobactam são eliminados pelos rins. Após a administração de uma dose intravenosa única de 1 g/0,5 g de ceftolozano/tazobactam a indivíduos adultos saudáveis do sexo masculino, mais de 95% do ceftolozano foi excretado na urina na forma da substância original inalterada. Mais de 80% do tazobactam foi excretado na forma do composto original, enquanto o restante foi excretado na forma do metabolito M1 de tazobactam. Após uma dose única de ceftolozano/tazobactam, a depuração renal de ceftolozano (3,41 - 6,69 l/h) foi semelhante à depuração plasmática (4,10 - 6,73 l/h) e semelhante à taxa de filtração glomerular da fração livre, o que sugere que ceftolozano é eliminado pelos rins através de filtração glomerular.

A semivida de eliminação terminal média de ceftolozano e tazobactam em adultos saudáveis com função renal normal é de aproximadamente 3 horas e 1 hora, respetivamente.

### Linearidade/não linearidade

As  $C_{max}$  e AUC de ceftolozano/tazobactam aumentam de forma proporcional à dose. Os níveis plasmáticos de ceftolozano/tazobactam não aumentam de forma apreciável na sequência de perfusões intravenosas múltiplas de até 2,0 g/1,0 g, administradas a cada 8 horas durante um período de até 10 dias em adultos saudáveis com função renal normal. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de ceftolozano é independente da dose.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Ceftolozano/tazobactam e o metabolito M1 de tazobactam são eliminados pelos rins.

A média geométrica da AUC de ceftolozano normalizada pela dose aumentou até 1,26 vezes, 2,5 vezes e 5 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, quando comparados com indivíduos saudáveis com função renal normal. A média geométrica da AUC de tazobactam normalizada pela dose aumentou aproximadamente até 1,3 vezes, 2 vezes e 4 vezes. Para manter exposições sistémicas semelhantes às observadas com uma função renal normal é necessário efetuar um ajuste posológico (ver secção 4.2).

Nos indivíduos com doença renal terminal submetidos a hemodiálise, aproximadamente dois terços da dose de ceftolozano/tazobactam administrada é removida por hemodiálise. A dose recomendada em doentes com infeções intra-abdominais complicadas, infeções complicadas das vias urinárias e pielonefrite aguda com doença renal terminal submetidos a hemodiálise é de uma dose de carga única de 500 mg/250 mg de ceftolozano/tazobactam, seguida de uma dose de manutenção de 100 mg/50 mg de ceftolozano/tazobactam, administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento. A dose recomendada em doentes com pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador com doença renal terminal em hemodiálise é de uma dose de carga única de 1,5 g / 0,75 g de ceftolozano/tazobactam seguida de uma dose de manutenção de 300 mg / 150 mg de ceftolozano/tazobactam administrada a cada 8 horas durante o resto do período de tratamento. Com hemodiálise, a dose deverá ser administrada imediatamente após terminar a diálise (ver secção 4.2).

#### *Depuração renal aumentada*

Após uma perfusão intravenosa única de 1 hora de 2 g / 1 g de ceftolozano/tazobactam a doentes em estado crítico com CrCl igual ou superior a 180 ml/min (N=10), os valores dos tempos de meia-vida terminal de ceftolozano e tazobactam foram de 2,6 horas e de 1,5 horas, respetivamente. As concentrações plasmáticas de ceftolozano livre foram superiores a 8 mcg/ml durante 70% de um período de 8 horas; as concentrações de tazobactam livre foram superiores a 1 mcg/ml durante 60% de um período de 8 horas. Não é recomendado ajuste de dose de ceftolozano/tazobactam para pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador em doentes com depuração renal aumentada.

#### *Compromisso hepático*

Uma vez que ceftolozano/tazobactam não sofre metabolismo hepático, não se antecipa que a depuração sistémica de ceftolozano/tazobactam seja afetada por compromisso hepático. Não se recomenda qualquer ajuste posológico para ceftolozano/tazobactam em indivíduos com compromisso hepático (ver secção 4.2).

#### *Idosos*

Numa análise da farmacocinética populacional de ceftolozano/tazobactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes quanto à exposição relacionadas com a idade. Não se recomenda qualquer ajuste da dose de ceftolozano/tazobactam com base somente na idade.

#### *Doentes pediátricos*

A segurança e eficácia nos doentes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

#### *Sexo*

Numa análise da farmacocinética populacional de ceftolozano/tazobactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC do ceftolozano e do tazobactam. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base no sexo.

#### *Etnicidade*

Numa análise da farmacocinética populacional de ceftolozano/tazobactam, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC do ceftolozano/tazobactam em caucasianos quando comparados com as outras etnias. Não se recomenda qualquer ajuste posológico com base na raça.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ceftolozano/tazobactam.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, indicando pouca relevância para a utilização clínica.

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas documentadas em animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes: o ceftolozano administrado a ratos fêmea durante a gestação e amamentação, em doses de 300 e 1.000 mg/kg/dia, foi associado a uma diminuição da resposta de sobressalto auditivo em crias do sexo masculino com a idade de 60 dias pós-nascimento (DPN). Uma dose de 300 mg/kg/dia em ratos foi associada com um valor de exposição plasmática a ceftolozano (AUC) inferior ao valor da AUC plasmática de ceftolozano na dose mais elevada recomendada no ser humano de 2 gramas a cada 8 horas.

Após a administração intraperitoneal de tazobactam a ratos fêmea, o desenvolvimento peri/pós-natal foi comprometido (peso reduzido das crias, aumento em nados-mortos, aumento na mortalidade entre as crias), em concomitância com a toxicidade materna.

## Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação ambiental demonstraram que uma das substâncias ativas, ceftolozano, pode ser um risco para organismos de água superficial (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Arginina  
Ácido cítrico, anidro

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após reconstituição e diluição, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a temperatura ambiente ou 4 dias entre 2 e 8°C. O medicamento é fotossensível e deve estar protegido da luz quando não conservado dentro da embalagem original.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não sendo superiores a 24 horas entre 2 e 8°C a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de 20 ml (vidro tipo I transparente) com uma rolha (borracha bromobutílica) e selo destacável.

Apresentação de 10 frascos para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.

Deverá ser seguida técnica asséptica na preparação da solução para perfusão.

### Preparação das doses

O pó para concentrado para solução para perfusão de cada frasco para injetáveis é reconstituído com 10 ml de água para preparações injetáveis ou com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para

injeção por frasco para injetáveis; após reconstituição o frasco para injetáveis deve ser agitado suavemente para dissolver o pó. O volume final é de aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis. A concentração resultante é de aproximadamente 132 mg/ml (88 mg/ml de ceftolozano e 44 mg/ml de tazobactam) por frasco para injetáveis.

**ATENÇÃO: A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA NÃO SE DESTINA A INJEÇÃO DIRETA.**

Ver secção 4.2 para regimes posológicos recomendados de Zerbaxa baseados na indicação e função renal. A preparação para cada dose é apresentada abaixo.

Para preparação de uma dose de 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam: retirar o conteúdo total de dois frascos para injetáveis reconstituídos (aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis) com uma seringa e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para preparação uma dose de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam: retirar o conteúdo total de um frasco para injetáveis reconstituído (aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis) e 5,7 ml de um segundo frasco para injetáveis reconstituído com uma seringa e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para preparação da dose de 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam: Retirar a totalidade do conteúdo (aproximadamente 11,4 ml) do frasco para injetáveis reconstituído utilizando uma seringa e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para a preparação da dose de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam: Retirar 5,7 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para preparação de uma dose de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam: retirar 3,5 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para a preparação da dose de 250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam: Retirar 2,9 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para a preparação da dose de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam: Retirar 1,2 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

A solução para perfusão de Zerbaxa é transparente e incolor a ligeiramente amarelada.

Alterações de cor neste intervalo não afetam a potência do produto.

Uma das substâncias ativas, ceftolozano, pode ter efeitos prejudiciais se atingir o ambiente aquático (ver secção 5.3). Não deite fora qualquer medicamento não utilizado ou resíduos pela canalização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1032/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2015  
Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont Ferrand Cedex 9  
França

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão  
ceftolozano/tazobactam

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, arginina, ácido cítrico anidro

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via intravenosa após reconstituição e diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1032/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pó para concentrado  
ceftolozano/tazobactam

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para via IV após reconstituição e diluição

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Zerbaxa 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão ceftolozano/tazobactam

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zerbaxa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zerbaxa
3. Como tomar Zerbaxa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zerbaxa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zerbaxa e para que é utilizado**

Zerbaxa é um medicamento utilizado para tratar uma variedade de infeções bacterianas. Este medicamento contém duas substâncias ativas:

- ceftolozano, um antibiótico que pertence ao grupo das “cefalosporinas” e que pode matar alguns tipos de bactérias que podem causar infeção;
- tazobactam, que bloqueia a ação de algumas enzimas conhecidas como beta-lactamase. Estas enzimas tornam as bactérias resistentes ao ceftolozano quebrando o antibiótico antes de este atuar. Ao bloquear a sua ação, o tazobactam torna o ceftolozano mais eficaz a matar as bactérias.

Zerbaxa é utilizado em adultos para o tratamento de infeções complicadas no abdómen, nos rins e sistema urinário e uma infeção dos pulmões chamada “pneumonia”.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Zerbaxa**

##### **Não tome Zerbaxa**

- se tem alergia ao ceftolozano, ao tazobactam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se for alérgico a medicamentos conhecidos como “cefalosporinas”.
- se teve uma reação alérgica grave (por ex.: descamação grave da pele; inchaço da cara, mãos, pés, lábios, língua ou garganta; ou dificuldade em engolir ou respirar) a certos antibióticos (por ex.: penicilinas ou carbapenemes).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zerbaxa se souber que é ou já foi anteriormente alérgico a cefalosporinas, penicilinas ou outros antibióticos.

Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha diarreia enquanto estiver a tomar Zerbaxa.

Durante ou após o tratamento com Zerbaxa, podem ocorrer infeções causadas por bactérias que não são sensíveis ao Zerbaxa ou causadas por fungos. Informe o seu médico se pensa que pode ter outra infeção.

O tratamento com Zerbaxa leva por vezes à produção de anticorpos que reagem com células vermelhas do seu sangue. Se foi informado que tem um teste ao sangue alterado (chamado teste de Coombs), informe o seu médico que está a tomar ou que tomou recentemente Zerbaxa.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser dado a crianças com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existe informação suficiente sobre a utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Zerbaxa**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem interagir com o ceftolozano e o tazobactam. Estes incluem:

- Probenecida (um medicamento para a gota). Este pode aumentar o tempo que o tazobactam demora a ser eliminado do seu corpo.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá aconselha-la se deve tomar Zerbaxa durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, o seu médico irá aconselha-la se deve parar de amamentar ou parar ou evitar o tratamento com Zerbaxa, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Zerbaxa pode causar tonturas, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

### **Zerbaxa contém sódio**

Este medicamento contém 230 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 11,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta de um adulto. O frasco para injetáveis reconstituído com 10 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) para injeção contém 265 mg de sódio em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 13,3% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta de um adulto.

## **3. Como tomar Zerbaxa**

O seu médico ou outro profissional de saúde irá dar-lhe este medicamento através de uma perfusão numa das suas veias (por gota-a-gota), durante 1 hora. A dose do medicamento que lhe for administrada dependerá de ter ou não problemas de rins.

### Adultos

A dose depende do tipo de infeção que tem, em que local do corpo está a infeção e da gravidade da infeção. O seu médico irá decidir a dose que necessita.

A dose recomendada de Zerbaxa é de 1 g de ceftolozano e 0,5 g de tazobactam ou de 2 g de ceftolozano e 1 g de tazobactam a cada 8 horas, administrada numa das suas veias (diretamente na corrente sanguínea).

O tratamento com Zerbaxa normalmente dura entre 4 e 14 dias, dependendo da gravidade e local da infeção e da maneira como o seu corpo responde ao tratamento.

#### Doentes com problemas de rins

O seu médico pode ter de reduzir a dose de Zerbaxa ou decidir a frequência com que este lhe é administrado. O seu médico pode ainda querer fazer análises ao seu sangue para se certificar que recebe uma dose apropriada, especialmente se tiver de tomar este medicamento por um período prolongado.

#### **Se tomar mais Zerbaxa do que deveria**

Uma vez que este medicamento é dado por um médico ou outro profissional de saúde, é muito pouco provável que lhe seja administrado Zerbaxa em excesso. Contudo, se tiver alguma dúvida informe imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### **Se parar de tomar Zerbaxa**

Se achar que não lhe foi administrada uma dose de Zerbaxa, informe o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Informe imediatamente o seu médico caso tenha estes sintomas pois pode precisar de tratamento médico urgente:**

- Inchaço súbito dos lábios, cara, garganta ou língua; erupção na pele grave; e dificuldade em engolir ou respirar. Estes podem ser sinais de reação alérgica grave (anafilaxia) e podem colocar a vida em risco
- Diarreia que se torna grave ou que não desaparece, ou fezes com sangue ou muco, durante ou após tratamento com Zerbaxa. Nesta situação, não deve tomar medicamentos que parem ou atrasem o movimento intestinal

#### Doentes tratados para infeções complicadas do abdómen e rim e sistema urinário

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Dor de cabeça, dor de estômago, prisão de ventre, diarreia, náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas (através de análises ao sangue), erupção na pele, febre (temperatura elevada), diminuição na pressão sanguínea, diminuição de potássio (através de análises ao sangue), aumento no número de certos tipos de células do sangue conhecidas como plaquetas, tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir, reações no local de administração

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Inflamação do intestino grosso devida à bactéria *C. difficile*, inflamação do estômago, distensão abdominal, indigestão, quantidade excessiva de gás no estômago ou no intestino, obstrução do intestino, infeção da boca por leveduras (candidíase), infeção fúngica dos órgãos genitais femininos, infeção fúngica das vias urinárias, aumento dos níveis de açúcar (glucose) (nas análises sanguíneas), diminuição dos níveis de magnésio (nas análises sanguíneas), diminuição dos níveis de fosfato (nas análises sanguíneas), AVC isquémico (AVC causado por fluxo sanguíneo diminuído no cérebro), irritação ou inflamação de uma veia no local de injeção,

flebotrombose (coágulo sanguíneo numa veia), contagem baixa de células vermelhas do sangue, fibrilhação auricular (batimento do coração rápido ou irregular), batimento do coração acelerado, angina de peito (dor no peito ou sensação de aperto, pressão ou peso no peito), inflamação da pele com comichão ou inchaço da pele, urticária, teste de Coombs positivo (uma análise ao sangue que procura anticorpos que podem atacar os glóbulos vermelhos), problemas nos rins, doença renal, falta de ar

#### Doentes tratados para uma infeção dos pulmões chamada “pneumonia”

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Inflamação do intestino grosso devido à bactéria *C. difficile*, diarreia, vômitos, aumento das enzimas do fígado (nos testes sanguíneos)

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

Infeção devida à bactéria *C. difficile*, teste positivo a *C. difficile* (em análise às fezes), teste de Coombs positivo (uma análise ao sangue que procura anticorpos que podem atacar os glóbulos vermelhos)

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Zerbaxa**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos: Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Zerbaxa**

- As substâncias ativas são ceftolozano e tazobactam.
- Cada frasco para injetáveis contém sulfato de ceftolozano equivalente a 1 g de ceftolozano e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam. Para doses superiores a 1 g de ceftolozano e 0,5 g de tazobactam, são usados dois frascos para injetáveis.
- Os outros excipientes são cloreto de sódio, arginina e ácido cítrico anidro.

#### **Qual o aspeto de Zerbaxa e conteúdo da embalagem**

Zerbaxa é um pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) de cor branca a ligeiramente amarelada, fornecido num frasco para injetáveis.

Zerbaxa está disponível em embalagens contendo frascos para injetáveis de 20 ml de vidro transparente Tipo I com uma rolha (borracha bromobutílica) e selo destacável.

Apresentação de 10 frascos para injetáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret  
Route de Marsat  
Riom  
63963, Clermont Ferrand Cedex 9  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação de soluções

Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única utilização.

Deverá ser seguida técnica asséptica na preparação da solução para perfusão.

## Preparação das doses

O pó para concentrado para solução para perfusão de cada frasco para injetáveis é reconstituído com 10 ml de água para preparações injetáveis ou com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção por frasco para injetáveis; após reconstituição o frasco para injetáveis deve ser agitado suavemente para dissolver o pó. O volume final é de aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis. A concentração resultante é de aproximadamente 132 mg/ml (88 mg/ml de ceftolozano e 44 mg/ml de tazobactam) por frasco para injetáveis.

**ATENÇÃO: A SOLUÇÃO RECONSTITUÍDA NÃO SE DESTINA A INJEÇÃO DIRETA.**

Ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento para regimes posológicos recomendados de Zerbaxa baseados na indicação e função renal. A preparação para cada dose é apresentada abaixo.

Para preparação da dose de 2 g ceftolozano / 1 g tazobactam: retirar o conteúdo total de dois frascos para injetáveis reconstituídos (aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis) com uma seringa e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para preparação da dose de 1,5 g ceftolozano / 0,75 g tazobactam: retirar o conteúdo total de um frasco para injetáveis reconstituído (aproximadamente 11,4 ml por frasco para injetáveis) e 5,7 ml de um segundo frasco para injetáveis reconstituído com uma seringa e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para preparação da dose de 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobactam: Retirar a totalidade do conteúdo (aproximadamente 11,4 ml) do frasco para injetáveis reconstituído utilizando uma seringa e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para a preparação da dose de 500 mg ceftolozano / 250 mg tazobactam: Retirar 5,7 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para preparação da dose de 300 mg ceftolozano / 150 mg tazobactam: retirar 3,5 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco para perfusão de 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal) ou solução de glucose a 5%.

Para a preparação da dose de 250 mg ceftolozano / 125 mg tazobactam: Retirar 2,9 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

Para a preparação da dose de 100 mg ceftolozano / 50 mg tazobactam: Retirar 1,2 ml do conteúdo do frasco para injetáveis reconstituído e adicioná-lo a um saco de perfusão contendo 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% para injeção (solução salina normal) ou glicose a 5% para injeção.

A solução para perfusão de Zerbaxa é transparente e incolor a ligeiramente amarelada.

Alterações de cor neste intervalo não afetam a potência do produto.

Após reconstituição e diluição, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a temperatura ambiente ou 4 dias entre 2 e 8°C. O medicamento é fotossensível e deve estar protegido da luz quando não conservado dentro da embalagem original.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação antes da

utilização são da responsabilidade do utilizador, não sendo superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

**Uma das substâncias ativas, ceftolozano, pode ter efeitos prejudiciais se atingir o ambiente aquático. Não deite fora qualquer medicamento não utilizado ou resíduos pela canalização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.**