

MENTIONS OBLIGATOIRES COMPLETES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.....	2
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.....	2
3. FORME PHARMACEUTIQUE.....	2
4. DONNÉES CLINIQUES	2
4.1 Indications thérapeutiques.....	2
4.2 Posologie et mode d'administration	2
4.3 Contre-indications	5
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	5
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.....	7
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement.....	7
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	8
4.8 Effets indésirables	8
4.9 Surdosage	10
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	11
5.1 Propriétés pharmacodynamiques.....	11
5.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	14
5.3 Données de sécurité préclinique.....	16
6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES	17
6.1 Liste des excipients	17
6.2 Incompatibilités.....	17
6.3 Durée de conservation	17
6.4 Précautions particulières de conservation	17
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur.....	17
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	17
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	20
8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE.....	20
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.....	20
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE	21

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zerbaxa 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du sulfate de ceftolozane équivalent à 1 g de ceftolozane et du tazobactam sodique équivalent à 0,5 g de tazobactam.

Après reconstitution avec 10 mL de solvant, le volume total de solution dans le flacon est de 11,4 mL, contenant 88 mg/mL de ceftolozane et 44 mg/ml de tazobactam.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 10 mmol (230 mg) de sodium.

Lorsque la poudre est reconstituée avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), le flacon contient 11,5 mmol (265 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre de couleur blanche à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zerbaxa est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales compliquées (voir rubrique 4.4) ;
- Pyélonéphrites aiguës ;
- Infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4).

Zerbaxa est également indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes (18 ans ou plus) (voir rubrique 5.1) :

- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients adultes présentant une clairance de la créatinine > 50 mL/min est présentée par type d'infection dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients adultes (18 ans ou plus) ayant une clairance de la créatinine* > 50 mL/min

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée**	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	4 - 14 jours
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	7 jours
Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique***	2 g ceftolozane/1 g tazobactam	Toutes les 8 heures	1 heure	8 - 14 jours

*Clairance de la créatinine estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault.

**A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées.

***A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les bactéries à Gram positif si elles sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

La dose recommandée en administration intraveineuse pour des patients pédiatriques présentant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 50 mL/min/1,73 m² est présentée par type d'infection dans le tableau 2.

Tableau 2 : Dose pour administration intraveineuse de Zerbaxa en fonction du type d'infection chez les patients pédiatriques (de la naissance* à moins de 18 ans) ayant un DFGe > 50 mL/min/1,73 m²**

Type d'infection	Dose	Fréquence d'administration	Durée de perfusion	Durée de traitement
Infection intra-abdominale compliquée***	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam****	Toutes les 8 heures	1 heure	5 - 14 jours*****
Infection urinaire compliquée Pyélonéphrite aiguë	20 mg/kg ceftolozane/ 10 mg/kg tazobactam jusqu'à une dose maximale de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam****	Toutes les 8 heures	1 heure	7 – 14 jours*****

*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance.

** DFGe estimé à l'aide de la formule de Bedside Schwartz.

***À utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont suspectées.

****Les enfants pesant > 50 kg ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam.

*****La durée totale du traitement indiquée peut inclure Zerbaxa en administration intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié.

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés en fonction de l'âge seul (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée > 50 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la posologie doit être adaptée comme indiqué dans le tableau 3 (voir rubriques 5.1 et 6.6).

Tableau 3 : Schémas posologiques recommandés pour l'administration intraveineuse de Zerbaxa chez les patients adultes (18 ans ou plus) ayant une clairance de la créatinine* ≤ 50 mL/min

Clairance de la créatinine estimée (mL/min)*	Infections intra-abdominales compliquées, infections urinaires compliquées, et pyélonéphrites aiguës**	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)	Dose de charge unique de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

* Clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault.

** Toutes les doses de Zerbaxa sont administrées par voie intraveineuse en perfusion d'une heure et sont recommandées pour toutes les indications. La durée du traitement doit suivre les recommandations du tableau 1.

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour recommander un schéma posologique pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ($DF_{Ge} \leq 50$ mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ceftolozane/tazobactam chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies pour le traitement des pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Mode d'administration

Zerbaxa doit être administré en perfusion intraveineuse d'une heure pour toutes les doses.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du produit
Voir la rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Hypersensibilité à un agent antibactérien de la classe des céphalosporines ;
- Réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). Si une réaction allergique sévère se produit pendant le traitement par ceftolozane/tazobactam, le médicament doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines peuvent également être hypersensibles au ceftolozane/tazobactam.

Le ceftolozane/tazobactam est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftolozane, au tazobactam ou aux céphalosporines (voir rubrique 4.3).

Le ceftolozane/tazobactam est aussi contre indiqué chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou carbapénèmes) (voir rubrique 4.3).

Le ceftolozane/tazobactam doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de tout autre type de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à d'autres agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines.

Effet sur la fonction rénale

Une altération de la fonction rénale a été observée chez les patients adultes recevant du ceftolozane/tazobactam.

Insuffisance rénale

La dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée selon la fonction rénale (voir rubrique 4.2, tableau 3).

Dans les essais cliniques menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites, l'efficacité de ceftolozane/tazobactam était plus faible chez les patients adultes ayant initialement une insuffisance rénale modérée par rapport à ceux présentant une fonction rénale normale ou légèrement altérée.

Les patients initialement atteints d'insuffisance rénale doivent être fréquemment surveillés au cours du traitement pour détecter toutes modifications de la fonction rénale et la dose de ceftolozane/tazobactam doit être ajustée si nécessaire.

Limites des données cliniques

Les patients immunodéprimés, les patients présentant une neutropénie sévère, et les patients présentant une insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ont été exclus des études cliniques.

Infections intra-abdominales compliquées

Dans un essai, chez les patients adultes atteints d'infections intra-abdominales compliquées, le diagnostic le plus fréquent était une perforation appendiculaire ou un abcès péri-appendiculaire (420/970 [43,3 %] patients), dont 137/420 (32,6 %) avaient initialement une péritonite diffuse. Environ 82 % de tous les patients dans l'essai avaient un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) <10 et 2,3 % avaient initialement une bactériémie. Chez les patients cliniquement évaluable (CE), les taux de guérison clinique pour ceftolozane/tazobactam étaient de 95,9 % chez 293 patients âgés de moins de 65 ans et de 87,8 % chez 82 patients âgés de 65 ans ou plus.

Infections urinaires compliquées

Les données d'efficacité clinique chez les patients adultes atteints d'une infection compliquée des voies urinaires basses sont limitées. Dans un essai randomisé et contrôlé contre substance active, 18,2 % (126/693) des patients microbiologiquement évaluable (ME) avaient une infection compliquée des voies urinaires basses, parmi lesquels 60/126 patients ont été traités par ceftolozane/tazobactam. Un de ces 60 patients avait initialement une bactériémie.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des colites et des colites pseudomembraneuses associées aux antibiotiques ont été rapportées avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). La sévérité de ces types d'infections peut varier d'infections bénignes à des infections engageant le pronostic vital. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de ceftolozane/tazobactam. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le ceftolozane/tazobactam et l'utilisation de traitements symptomatiques en même temps que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile* doivent être envisagés.

Micro-organismes non sensibles

L'utilisation de ceftolozane/tazobactam peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection au cours ou après le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Le ceftolozane/tazobactam n'est pas actif contre les bactéries produisant des enzymes bêta-lactamases qui sont capables à la fois de dégrader le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le composant tazobactam (voir rubrique 5.1).

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Le test direct à l'antiglobuline (TDA) peut devenir positif pendant le traitement avec le ceftolozane/tazobactam (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, aucun signe d'hémolyse n'avait été observé chez les patients qui ont développé un TDA positif sous traitement.

Teneur en sodium

Le ceftolozane/tazobactam contient 230 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Le flacon reconstitué avec 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) contient 265 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 13,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sur la base des études *in vitro* et *in vivo*, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses significatives entre le ceftolozane/tazobactam et les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Les études *in vitro* ont montré que le ceftolozane, le tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam n'inhibaient pas les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 et n'induisaient pas les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le ceftolozane et le tazobactam n'ont pas été des substrats de la P-gp ou de la BCRP et le tazobactam n'a pas été un substrat d'OCT2, *in vitro* à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que le ceftolozane n'est pas un inhibiteur de la P-gp, de BCRP, d'OATP1B1, d'OATP1B3, d'OCT1, d'OCT2, de MRP, de BSEP, d'OAT1, d'OAT3, de MATE1 ou de MATE2-K à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Des données *in vitro* indiquent que ni le tazobactam ni son métabolite M1 ne sont des inhibiteurs des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou BSEP à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Le tazobactam est un substrat de l'OAT1 et l'OAT3. *In vitro*, le tazobactam a inhibé les transporteurs OAT1 et OAT3 humains, avec des valeurs de CI_{50} de 118 et 147 $\mu\text{g/mL}$, respectivement. Dans une étude clinique, l'administration concomitante de ceftolozane/tazobactam et de furosémide, un substrat d'OAT1 et d'OAT3, n'a pas augmenté significativement l'exposition plasmatique du furosémide (rapports des moyennes géométriques de 0,83 et 0,87 pour la C_{max} et l'ASC, respectivement). Cependant, les substances actives qui inhibent OAT1 ou OAT3 (probénécide par exemple) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du tazobactam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ceftolozane/tazobactam chez les femmes enceintes. Le tazobactam traverse la barrière placentaire. Le passage placentaire du ceftolozane n'est pas connu.

Les études effectuées chez l'animal avec le tazobactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) sans signe d'effet tératogène. Les études avec ceftolozane chez le rat et la souris n'ont pas montré de signe de toxicité sur les fonctions de reproduction ni de tératogénicité. Le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60^e jour postnatal (JPN) (voir rubrique 5.3).

Zerbaxa doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques possibles pour la femme enceinte et le fœtus.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel du ceftolozane et du tazobactam n'est pas connue. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/s'abstenir du traitement par Zerbaxa en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du ceftolozane et du tazobactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études de fertilité chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité et l'accouplement après l'administration intrapéritonéale de tazobactam ou l'administration intraveineuse de ceftolozane (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zerbaxa peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après administration de Zerbaxa (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Zerbaxa a été évalué dans des études cliniques de phase III contrôlées contre comparateur menées dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées (dont les pyélonéphrites) chez les patients adultes.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 3\%$ dans les essais de phase III groupés menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été les suivants : nausées, céphalées, constipation, diarrhée, et fièvre et ont été généralement de sévérité légère ou modérée.

Zerbaxa a été évalué dans une étude clinique de phase III contrôlée contre comparateur chez des patients adultes atteints de pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans un essai de phase III mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) survenus chez les patients recevant Zerbaxa ont été des diarrhées, des élévations de l'alanine aminotransférase, et des élévations de l'aspartate aminotransférase, ces effets étant généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques chez l'adulte menées avec Zerbaxa. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) (voir tableau 4).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques chez l'adulte avec ceftolozane/tazobactam

Classe de système d'organe	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Infections et infestations	Colite à <i>Clostridioides difficile</i> ²	Candidose y compris oropharyngée et vulvo vaginale ¹ , colite à <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infection urinaire fongique ¹ , infection à <i>Clostridioides difficile</i> ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose ¹	Anémie ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie ¹	Hyperglycémie ¹ , hypomagnésémie ¹ , hypophosphatémie ¹
Affections psychiatriques	Insomnie ¹ , anxiété ¹	
Affections du système nerveux	Céphalées ¹ , vertiges ¹	Accident vasculaire cérébral ischémique ¹
Affections cardiaques		Fibrillation auriculaire ¹ , tachychardie ¹ , angine de poitrine ¹
Affections vasculaires	Hypotension ¹	Phlébite ¹ , thrombose veineuse ¹
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée ¹
Affections gastro-intestinales	Nausée ¹ , diarrhée ³ , constipation ¹ , vomissements ³ , douleur abdominale ¹	Gastrite ¹ , distension abdominale ¹ , dyspepsie ¹ , flatulences ¹ , iléus paralytique ¹
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Rash ¹	Urticaire ¹
Affections du rein et des voies urinaires		Atteinte de la fonction rénale ¹ , insuffisance rénale ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ¹ , réactions au site de perfusion ¹	
Investigations	Elévation de l'alanine aminotransférase ³ , élévation de l'aspartate aminotransférase ³ , élévation des transaminases ² , test anormal de la fonction hépatique ² , augmentation des phosphatases alcalines dans le sang ² , augmentation des gamma-glutamyltransférases ²	Test de Coombs positif ³ , augmentation des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT) sériques ¹ , augmentation des phosphatases alcalines sériques ¹ , test positif à <i>Clostridioides</i> ²

¹ Spécifique aux infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës et infections urinaires compliquées, traitées par Zerbaxa (1 g/0,5 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.

² Spécifique aux pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, traitées par Zerbaxa (2 g/1 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pour une durée allant jusqu'à 14 jours.

³ Applicable à toutes les indications : infections intra-abdominales compliquées, pyélonéphrites aiguës, infections urinaires compliquées et pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques, de la naissance à moins de 18 ans, est basée sur les données de sécurité de deux essais dans lesquels 70 patients atteints d'infections intra-abdominales compliquées et 100 patients atteints d'infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite aiguë) ont reçu Zerbaxa. Le profil de sécurité chez ces 170 patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé dans la population adulte avec des infections intra-abdominales compliquées et des infections urinaires compliquées (y compris la pyélonéphrite aiguë). Trois effets indésirables supplémentaires ont été observés dans la population pédiatrique : neutropénie, appétit augmenté et dysgueusie (tous classés comme fréquent). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 % dans les essais pédiatriques de phase 2 groupés) survenus chez les patients recevant Zerbaxa étaient la diarrhée, l'augmentation de l'alanine aminotransférase et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase. Les données de sécurité chez les patients âgés de moins de 3 mois, atteints d'infections intra-abdominales compliquées sont limitées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Tests de laboratoire

Le test de Coombs direct peut devenir positif pendant le traitement par Zerbaxa. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 0,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 0 % chez les patients adultes recevant le comparateur dans les essais cliniques menés dans les infections intra-abdominales compliquées et les infections urinaires compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 31,2 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 3,6 % chez les patients adultes recevant du méropénème dans l'essai clinique mené dans les pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 45,3 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 33,3 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené dans les infections intra-abdominales compliquées. L'incidence de la séroconversion en un test de Coombs direct positif était de 29,7 % chez les patients recevant Zerbaxa et de 8,7 % chez les patients recevant du méropénème dans l'essai clinique pédiatrique mené sur les infections urinaires compliquées. Dans les études cliniques, aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant présenté un test de Coombs direct positif quel que soit le groupe de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Il n'y a aucune expérience de surdosage avec Zerbaxa. La dose unique la plus élevée de Zerbaxa utilisée dans les essais cliniques était de 3 g/1,5 g de ceftolozane/tazobactam administrée à des volontaires sains.

En cas de surdosage, Zerbaxa doit être arrêté et un traitement symptomatique administré. Zerbaxa peut être éliminé par hémodialyse. Environ 66 % du ceftolozane, 56 % du tazobactam et 51 % du métabolite M1 du tazobactam ont été éliminés par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres céphalosporines et pénèmes, Code ATC : J01DI54.

Mécanisme d'action

Le ceftolozane est un antimicrobien de la classe des céphalosporines. Le ceftolozane exerce une activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines de liaison aux pénicillines (PLP), entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire.

Le tazobactam est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. C'est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases de Classe A moléculaire, incluant les enzymes CTX-M, SHV, et TEM. Voir ci-dessous.

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne au ceftolozane/tazobactam incluent :

- i. Production de bêta-lactamases qui peuvent hydrolyser le ceftolozane et qui ne sont pas inhibées par le tazobactam (voir ci-dessous)
- ii. Modification des PLPs

Le tazobactam n'inhibe pas toutes les enzymes de classe A.

De plus, le tazobactam n'inhibe pas les types de bêta-lactamases suivants :

- i. Les enzymes AmpC (produites par les *Enterobacterales*)
- ii. Les sérines carbapénémases (par exemple, les carbapénémases de *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- iii. Les métallo-bêta-lactamases (par exemple, la New Delhi métallo-bêta-lactamase [NDM])
- iv. Les bêta-lactamases de la classe D de Ambler (OXA-carbapénémases)

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour ceftolozane, la durée pendant laquelle la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du ceftolozane pour la bactérie a été reconnue comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans des modèles animaux d'infection.

Pour tazobactam, l'index pharmacodynamique (PD) associé à l'efficacité correspond au pourcentage de l'intervalle de dose durant lequel la concentration plasmatique du tazobactam est supérieure à une valeur seuil ($T\% > \text{seuil}$). La durée pendant laquelle la concentration plasmatique se situe au-dessus d'une valeur seuil de concentration a été définie comme étant le paramètre le plus prédictif de l'efficacité du tazobactam dans des modèles non cliniques *in vitro* et *in vivo*.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Pathogène	Type d'infection	Concentrations Minimales Inhibitrices (mg/L)	
		Sensible	Résistant
<i>Enterobacterales</i>	Infections intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës* Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infections intra-abdominales compliquées* Infections urinaires compliquées* Pyélonéphrites aiguës* Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pneumonies nosocomiales, dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique**	≤ 0,5	> 0,5

*Sur la base de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

**Sur la base de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures.

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, listées sous chaque indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Zerbaxa :

Infections intra-abdominales compliquées

Bactéries à Gram négatif

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries à Gram positif

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

Infections urinaires compliquées, dont les pyélonéphrites

Bactéries à Gram négatif

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Bactéries à Gram négatif

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

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants, bien que les études *in vitro* semblent indiquer qu'ils seraient sensibles à Zerbaxa en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Klebsiella (Enterobacter) aerogenes
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia liquefaciens

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftolozane/tazobactam :

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Population pédiatrique

Zerbaxa a été évalué dans deux essais cliniques menés en aveugle, randomisés, contrôlés par traitement actif chez des patients pédiatriques de la naissance (définie comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance) à moins de 18 ans, un essai chez des patients présentant des infections intra-abdominales compliquées (en association avec le métronidazole), et l'autre essai chez des patients présentant des infections urinaires compliquées et des pyélonéphrites aiguës. Les principaux objectifs de ces études étaient d'évaluer la sécurité et la tolérance du ceftolozane/tazobactam ; l'efficacité était un critère descriptif secondaire. Les patients âgés de moins de 18 ans avec un DFG_e < 50 mL/min/1,73 m² (estimé à l'aide de la formule de Bedside Schwartz) ont été exclus de ces essais cliniques. De plus, les données chez les patients âgés de moins de 3 mois présentant des infections intra-abdominales compliquées sont très limitées (un patient dans le bras Zerbaxa). Le taux de guérison clinique au TOC (MITT) était de 80,0 % (56/70) pour Zerbaxa contre 100,0 % (21/21) pour le méropénème chez les patients pédiatriques présentant des infections intra-abdominales compliquées. Le taux d'éradication microbiologique au TOC (mMITT) était de 84,5 % (60/71) pour Zerbaxa contre 87,5 % (21/24) pour le méropénème chez les patients pédiatriques présentant des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zerbaxa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les valeurs de la $C_{\max}$ et de l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent quasi-proportionnellement à la dose administrée, pour des doses uniques allant de 250 mg à 3 g de ceftolozane et de 500 mg à 1,5 g de tazobactam. Il n'est pas observé d'accumulation notable du ceftolozane/tazobactam après plusieurs perfusions IV d'une heure de ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g ou ceftolozane/tazobactam 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane ou du tazobactam est indépendante de la dose.

Distribution

La liaison du ceftolozane et du tazobactam aux protéines plasmatiques humaines est faible (environ 16 % à 21 % et 30 % respectivement). Chez des hommes adultes sains ($n = 51$), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (coefficient de variation CV %) de ceftolozane/tazobactam après une dose unique de 1 g/0,5 g IV était de 13,5 L (21 %) et 18,2 L (25 %) pour le ceftolozane et le tazobactam respectivement, soit similaire au volume du liquide extracellulaire.

Après des perfusions intraveineuses d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam ou d'une dose adaptée selon la fonction rénale toutes les 8 heures chez des patients adultes ventilés présentant une pneumonie confirmée ou suspectée ($N = 22$), les concentrations de ceftolozane et de tazobactam dans le liquide du revêtement épithélial pulmonaire étaient respectivement supérieures à 8 µg/mL et 1 µg/mL sur 100 % de l'intervalle posologique. Les rapports des valeurs moyennes d'ASC épithélium pulmonaire/plasma du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement d'environ 50 % et 62 % et sont comparables à ceux des sujets adultes sains (environ 61 % et 63 %, respectivement) recevant 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam.

Biotransformation

Le ceftolozane est éliminé dans les urines sous forme inchangée et ne semble donc pas être métabolisé de façon notable. Le cycle bêta-lactame du tazobactam est hydrolysé pour former le métabolite M1 du tazobactam, pharmacologiquement inactif.

Élimination

Le ceftolozane, tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins. Après administration par voie IV d'une dose unique de 1 g/0,5 g de ceftolozane/tazobactam chez des hommes adultes sains, plus de 95 % du ceftolozane étaient excrétés dans les urines sous forme inchangée. Plus de 80 % du tazobactam étaient éliminés sous forme inchangée, la quantité restante étant excrétée sous forme du métabolite M1 du tazobactam. Après administration d'une dose unique de ceftolozane/tazobactam, la clairance rénale du ceftolozane (3,41 - 6,69 L/h) était comparable à la clairance plasmatique (4,10 - 6,73 L/h) ainsi qu'au taux de filtration glomérulaire pour la fraction non liée, ce qui semble indiquer que le ceftolozane est éliminé par le rein via la filtration glomérulaire.

Chez les adultes sains ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination moyenne terminale du ceftolozane et du tazobactam est respectivement d'environ 3 heures et 1 heure.

Linéarité/non-linéarité

La $C_{\max}$ et l'ASC du ceftolozane/tazobactam augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques du ceftolozane/tazobactam n'augmentent pas de façon notable après plusieurs perfusions IV à des doses allant jusqu'à 2 g/1 g administrées toutes les 8 heures

pendant une durée allant jusqu'à 10 jours chez des adultes sains ayant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du ceftolozane est indépendante de la dose.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le ceftolozane/tazobactam et le métabolite M1 du tazobactam sont éliminés par les reins.

Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du ceftolozane ont été augmentées jusqu'à 1,26 fois, 2,5 fois et 5 fois chez les adultes présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux adultes sains ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques de l'ASC normalisée en fonction de la dose du tazobactam sont respectivement augmentées jusqu'à 1,3 fois, 2 fois et 4 fois environ. Une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir des expositions systémiques comparables à celles obtenues avec une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, environ deux tiers de la dose administrée de ceftolozane/tazobactam sont éliminés par l'hémodialyse. Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections urinaires compliquées (y compris des pyélonéphrites aiguës) la dose recommandée est une dose de charge unique de 500 mg/250 mg de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/50 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, la dose recommandée est une dose de charge unique de 1,5 g/0,75 g de ceftolozane/tazobactam suivie d'une dose d'entretien de 300 mg/150 mg de ceftolozane/tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement. En cas d'hémodialyse, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (voir rubrique 4.2).

Clairance rénale augmentée

Après une perfusion intraveineuse unique d'une heure de 2 g/1 g de ceftolozane/tazobactam à des adultes dans un état critique présentant une CLcr supérieure ou égale à 180 mL/min (N = 10), les valeurs moyennes de la demi-vie terminale du ceftolozane et du tazobactam étaient respectivement de 2,6 heures et 1,5 heures. Les concentrations plasmatiques libres de ceftolozane étaient supérieures à 8 µg/mL sur 70 % d'une période de 8 heures ; les concentrations de tazobactam libre étaient supérieures à 1 µg / mL sur 60 % d'une période de 8 heures. Aucune adaptation de la dose de ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les adultes présentant une pneumonie nosocomiale, dont une pneumonie acquise sous ventilation mécanique, avec une clairance rénale augmentée.

Insuffisance hépatique

Dans la mesure où le ceftolozane/tazobactam n'est pas métabolisé par le foie, la clairance systémique du ceftolozane/tazobactam ne devrait pas être modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'exposition n'a été constatée en fonction de l'âge. Aucune adaptation posologique du ceftolozane/tazobactam en fonction de l'âge seul n'est recommandée.

Population pédiatrique

Pour les recommandations posologiques de Zerbaxa chez les patients pédiatriques présentant des infections intra-abdominales compliquées et des infections des voies urinaires compliquées, y compris des pyélonéphrites, se reporter au tableau 2 de la rubrique 4.2.

La pharmacocinétique du ceftolozane et du tazobactam chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans) a été évaluée dans une étude de Phase 1 (infection avérée ou suspectée à Gram négatif) et dans deux études de Phase 2 (menées dans des infections intra-abdominales compliquées et des infections urinaires compliquées, y compris des pyélonéphrites). Les données de ces trois études ont été regroupées et une modélisation pharmacocinétique de population a été réalisée pour estimer l'ASC et la $C_{\max}$ individuelle pédiatrique à l'état d'équilibre ainsi que pour effectuer des simulations afin d'évaluer la probabilité d'atteindre la cible PK/PD (PTA).

L'ASC et la $C_{\max}$ individuelle à l'état d'équilibre pour le ceftolozane et le tazobactam chez les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 18 ans présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections des voies urinaires compliquées étaient généralement similaires à celles des adultes. L'expérience de l'utilisation du ceftolozane et du tazobactam chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans est limitée. Les schémas posologiques recommandés chez ces patients pédiatriques étaient basés sur des simulations réalisées à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population, et aucune différence cliniquement pertinente de l'ASC et de la $C_{\max}$ à l'état d'équilibre n'est attendue entre les patients pédiatriques de moins de 2 ans et les enfants plus âgés et les adultes.

Il n'y avait pas suffisamment de données pharmacocinétiques cliniques chez les patients pédiatriques avec un $DFGe \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ présentant des infections intra-abdominales compliquées ou des infections urinaires compliquées pour recommander un schéma posologique pour les patients pédiatriques avec un $DFGe \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'ASC n'a été observée pour le ceftolozane et pour le tazobactam. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du sexe.

Groupe ethnique

Dans une analyse pharmacocinétique de population du ceftolozane/tazobactam, aucune différence cliniquement significative d'ASC du ceftolozane/tazobactam n'a été observée chez les sujets caucasiens par rapport aux autres groupes ethniques. Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction du groupe ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée chez les animaux adultes et juvéniles, ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études de cancérogenèse avec le ceftolozane/tazobactam.

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : le ceftolozane administré à des rates pendant la gestation et l'allaitement a été associé à une diminution du réflexe de sursaut auditif chez les jeunes mâles le 60^e jour postnatal (JPN) aux doses maternelles de 300 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour. Chez le rat, l'exposition plasmatique au ceftolozane (ASC) après une administration de 300 mg/kg/jour est inférieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée de 2 g toutes les 8 heures.

Une altération du développement péri et post-natal (poids de la portée plus faible, augmentation de la mortalité dès la naissance ou des nouveau-nés) associée à une toxicité maternelle ont été observées après administration intrapéritonéale de tazobactam chez la rate.

Evaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que l'une des substances actives, le ceftolozane, peut présenter un risque pour les organismes vivant dans les eaux de surface (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Arginine

Acide citrique, anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution et dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante ou 4 jours entre 2 et 8 °C. Le médicament est photosensible et doit être protégé de la lumière lorsqu'il n'est pas conservé dans le carton d'origine.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL (verre transparent de type I) avec bouchon (en caoutchouc bromobutyle) et opercule détachable.

Boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être suivie pour préparer la solution pour perfusion.

Préparation des doses

La poudre pour solution à diluer pour perfusion de chaque flacon est reconstituée avec 10 mL d'eau pour préparations injectables ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) par flacon ; après reconstitution, le flacon doit être agité doucement pour dissoudre la poudre. Le volume final est d'environ 11,4 mL par flacon. La concentration obtenue est d'environ 132 mg/mL (88 mg/mL de ceftolozane et 44 mg/mL de tazobactam) par flacon.

ATTENTION : LA SOLUTION RECONSTITUÉE NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉE DIRECTEMENT.

La solution pour perfusion de Zerbaxa est limpide et incolore à légèrement jaune.

Les variations de couleur dans cette gamme n'affectent pas l'activité du produit.

Voir la rubrique 4.2 pour les schémas posologiques recommandés pour Zerbaxa en fonction de l'indication et de la fonction rénale. La préparation de chaque dose est présentée ci-dessous.

Instructions pour la préparation des doses adultes dans une POCHE POUR PERFUSION :

Pour préparer la dose de 2 g ceftolozane/1 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité des solutions reconstituées préparées à partir de deux flacons (environ 11,4 mL par flacon), et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1,5 g ceftolozane/0,75 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL par flacon) et 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un second flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 1 g ceftolozane/0,5 g tazobactam : prélever avec une seringue la totalité de la solution reconstituée préparée à partir d'un flacon (environ 11,4 mL), et transférer la dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam : prélever 5,7 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 300 mg ceftolozane/150 mg tazobactam : prélever 3,5 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam : prélever 2,9 mL de solution reconstituée préparée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Pour préparer la dose de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam : prélever 1,2 mL de solution reconstituée à partir d'un flacon, et transférer les dans une poche pour perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (sérum physiologique) ou de glucose à 5 %.

Instructions pour la préparation des doses pédiatriques dans une POCHE POUR PERFUSION ou une SERINGUE POUR PERFUSION :

REMARQUE : La procédure suivante décrit les étapes pour préparer 100 mL de solution mère avec une concentration finale de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam. Le volume de cette solution mère à administrer au patient pédiatrique sera basé sur le calcul de la dose appropriée en fonction du poids du patient (voir rubrique 4.2). Des étapes et des calculs détaillés sont fournis.

1. Préparation de la solution mère (100 mL de ceftolozane à 10 mg/mL / tazobactam à 5 mg/mL):
Prélever la totalité du contenu (environ 11,4 mL) du flacon reconstitué à l'aide d'une seringue et l'ajouter à une poche de perfusion contenant 89 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline normale) ou de glucose à 5 % pour injection.
2. Préparation du volume requis de solution mère pour perfusion :
 - a. Calculez la quantité appropriée de Zerbaxa (en mg) pour délivrer la dose requise au patient pédiatrique. Sur la base de cette dose en mg, calculer le volume approprié de la solution mère de ceftolozane 10 mg/mL / tazobactam 5 mg/mL à administrer. Reportez-vous au tableau 5 ci-dessous pour confirmer les calculs. Notez que le tableau n'inclut PAS toutes les doses calculées possibles, mais peut être utilisé pour estimer le volume approximatif afin de vérifier le calcul.
 - b. Transférer un volume correctement calculé de solution mère dans une poche de perfusion ou une seringue de perfusion de taille adéquate. Les valeurs indiquées dans le tableau 5 sont approximatives et il peut être nécessaire d'arrondir à la marque de graduation la plus proche d'une seringue de taille appropriée pour des plus petits volumes.

Tableau 5 : Préparation de Zerbaxa pour les patients pédiatriques (de la naissance* jusqu'à moins de 18 ans) à partir de la solution mère de 100 mL de 10 mg/mL de ceftolozane / 5 mg/mL de tazobactam

Dose de Zerbaxa (mg/kg)	Poids (kg)	Quantité calculée de ceftolozane (mg)	Quantité calculée de tazobactam (mg)	Volume de solution mère à administrer au patient (mL)
20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam**	50 et plus	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

*Défini comme > 32 semaines d'âge gestationnel et ≥ 7 jours après la naissance.

**Les enfants pesant > 50 kg et avec un DFGe > 50 mL/min/1,73 m² ne doivent pas dépasser la dose maximale de 1 g de ceftolozane / 0,5 g de tazobactam.

Une des substances actives, le ceftolozane, peut avoir des effets nocifs s'il atteint le milieu aquatique (voir rubrique 5.3). Ne jetez aucun médicament non utilisé ou déchet avec les eaux usées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire de l'AMM

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Représentant local

MSD France
10-12 Cours Michelet
92800 Puteaux
Information Médicale, Pharmacovigilance, Qualité de l'information promotionnelle et autres
signalements : <https://infomed.msdconnect.fr/> ou Tél. 01 80 46 40 40 ou
information.medicale@msd.com

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM EU/1/15/1032/001 – Code CIP : 34009 300 362 3 5 : Boîte de 10 flacons.

Agréé Collect. dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :

- Infections intra-abdominales compliquées, infections urinaires compliquées, pyélonéphrites aiguës,
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à *P. aeruginosa* sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

Agréé Collect. dans le traitement des infections suivantes chez les enfants :

- Infections intra-abdominales compliquées
- Pyélonéphrites aiguës
- Infections urinaires compliquées

uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants dès la naissance et âgés de moins de 18 ans atteints d'infections à *P. aeruginosa* sensible au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (méro pénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

En outre, la prise en charge de cette spécialité dans cette indication, est subordonnée à ce que la décision thérapeutique soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique, avec réévaluation systématique au bout de 48 heures après le début du traitement.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2015

Date du dernier renouvellement : 17 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25 juillet 2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

MSD s'engage à respecter et à faire respecter à l'ensemble de ses collaborateurs la charte et le référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Nos délégués se tiennent à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie relatives à l'activité d'information promotionnelle, et répondre à toutes vos questions. Ces règles sont également accessibles sur notre site internet www.msd-france.com ainsi que sur MSD Connect.

ZER_MOC_JO_19022023