

**הנדון: זרבקסה 1 גרם/0.5 גרם**  
**ZERBAXA® 1 g/0.5 g**

**Dosage Form:** Powder for Concentrate for Solution for Infusion

**Composition:** Ceftolozane as sulfate 1 g, Tazobactam as sodium 0.5 g

חברת מרק שארפ ודוהם (ישראל - 1996) בע"מ, (MSD ישראל) מבקשת ליידע על עדכון העלון לרופא והעלון לצרכן של זרבקסה 1 גרם/0.5 גרם, להכללת ההתוויה הנוספת

**Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP).**

וכן עדכונים אחרים.

**ההתוויות המאושרות ע"י משרד הבריאות:**

Zerbaxa is indicated for the treatment of the following infections in adults (see section 5.1):

- Complicated intra-abdominal infections (see section 4.4);
  - Acute pyelonephritis caused by pathogens resistant to other treatments as confirmed by urine culture;
  - Complicated urinary tract infections (see section 4.4).
  - Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP).
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

עדכונים מהותיים שבוצעו בעלון לרופא (טקסט שהוסף לעלון לרופא מודגש בקו תחתון, טקסט שנמחק מהעלון לרופא מסומן בקו חוצה):

#### 4.1 Therapeutic indications

Zerbaxa is indicated for the treatment of the following infections in adults (see section 5.1):

- Complicated intra-abdominal infections (see section 4.4);
- Acute pyelonephritis caused by pathogens resistant to other treatments as confirmed by urine culture;
- Complicated urinary tract infections (see section 4.4).
- Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP).

#### 4.2 Posology and method of administration

....

**Table 1: Intravenous dose of Zerbaxa by type of infection in patients with creatinine clearance > 50 mL/min**

Type of infection	Dose	Frequency	Infusion time	Duration of treatment
Complicated intra-abdominal infection*	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Every 8 hours	1 hour	4-14 days
Complicated urinary tract infection Acute pyelonephritis	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Every 8 hours	1 hour	7 days
<u>Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia**</u>	<u>2 g ceftolozane / 1 g tazobactam</u>	<u>Every 8 hours</u>	<u>1 hour</u>	<u>8-14 days</u>

\*To be used in combination with metronidazole when anaerobic pathogens are suspected.

\*\*To be used in combination with an antibacterial agent active against Gram-positive pathogens when these are known or suspected to be contributing to the infectious process.

Special populations

....

##### *Renal impairment*

In patients with mild renal impairment (estimated creatinine clearance [CrCL] > 50 mL/min), no dose adjustment is necessary (see section 5.2).

In patients with moderate or severe renal impairment, and in patients with end stage renal disease on haemodialysis, the dose should be adjusted as listed in Table 2 (see sections 5.1 and 6.6). Patients with end stage renal disease on haemodialysis were excluded from clinical trials. The dosage for end stage renal disease on haemodialysis was derived from PK PD modeling analysis.

**Table 2: Recommended intravenous dose regimens for Zerbaxa in patients with creatinine clearance ≤ 50 mL/min**

Estimated CrCL (mL/min)*	Complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and acute pyelonephritis**	Hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia**
30 to 50	500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam intravenously every 8 hours	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam intravenously every 8 hours
15 to 29	250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam intravenously every 8 hours	500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam intravenously every 8 hours
End stage renal disease on haemodialysis	A single loading dose of 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam followed after 8 hours by a 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam maintenance dose administered every 8 hours for the remainder of the treatment period (on haemodialysis days, the dose should be administered at the earliest possible time following completion of haemodialysis)	<u>Patients with end stage renal disease on haemodialysis were excluded from clinical trials. <b>There are currently no dosing recommendations for patients with end stage renal disease.</b></u>

\*CrCL estimated using Cockcroft-Gault formula

\*\*All doses of Zerbaxa are administered intravenously over 1 hour and are recommended for all indications. The duration of treatment should follow the recommendations in Table 1.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

...  
Sodium content

Ceftolozane/tazobactam contains ~~10.0 mmol (230 mg)~~ of sodium per vial, equivalent to 11.5% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. The reconstituted vial with 10 mL of 0.9% sodium chloride (normal saline) for injection contains ~~11.5 mmol (265 mg)~~ of sodium per vial, equivalent to 13.3% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult. ~~This should be taken into consideration while treating patients on controlled sodium diet.~~

#### 4.8 Undesirable effects

...  
Zerbaxa was evaluated in a Phase 3 comparator-controlled clinical trial of hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia.

The most common adverse reactions (≥ 5% in a Phase 3 trial of hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia) occurring in patients receiving Zerbaxa were diarrhoea, alanine aminotransferase increased, and aspartate aminotransferase increased and were generally mild or moderate in severity.

**Table 3: Adverse reactions identified during clinical trials with ceftolozane/tazobactam**

System organ class	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Infections and infestations	<u><i>Clostridioides difficile</i> colitis<sup>2</sup></u>	Candidiasis including oropharyngeal and vulvovaginal <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> colitis <sup>1</sup> , fungal urinary tract infection <sup>1</sup> , <u><i>Clostridioides difficile</i> infection<sup>2</sup></u>
.....		

System organ class	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Investigations	Alanine aminotransferase increased <sup>3</sup> , aspartate aminotransferase increased <sup>3</sup> , transaminases increased <sup>2</sup> , liver function test abnormal <sup>2</sup> , blood alkaline phosphatase increased <sup>2</sup> , gamma-glutamyltransferase increased <sup>2</sup>	Coombs test positive <sup>3</sup> , increased serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) <sup>1</sup> , increased serum alkaline phosphatase <sup>1</sup> , <i>Clostridioides</i> test positive <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specific for the complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis, and complicated urinary tract infections indications treated with Zerbaxa (1 g / 0.5 g intravenously every 8 hours) for up to 14 days.

<sup>2</sup> Specific for the hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia indication treated with Zerbaxa (2 g / 1 g intravenously every 8 hours) for up to 14 days.

<sup>3</sup> Applies across all indications: complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis, complicated urinary tract infections, and hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia.

#### Description of selected adverse reactions

##### Laboratory values

The development of a positive direct Coombs test may occur during treatment with Zerbaxa. The incidence of seroconversion to a positive direct Coombs test was 0.2% in patients receiving Zerbaxa and 0% in patients receiving the comparator in the complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections clinical trials. The incidence of seroconversion to a positive direct Coombs test was 31.2% in patients receiving Zerbaxa and 3.6% in patients receiving meropenem in the hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia clinical trial. In clinical studies, there was no evidence of haemolysis in patients who developed a positive direct Coombs test in any treatment group.

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

HAP/VAP נוסף מידע לגבי ההתוויה הנוספת

#### 5.2 Pharmacokinetic properties

HAP/VAP נוסף מידע לגבי ההתוויה הנוספת

#### 5.3 Preclinical safety data

...

##### Environmental risk assessment (ERA)

Environmental risk assessment studies have shown that one of the active ingredients, ceftolozane, may pose a risk to surface water organisms (see section 6.6).

#### 6.3 Shelf life

...

After reconstitution and dilution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at room temperature or 4 days at 2 to 8°C. The medicinal product is photosensitive and should be protected from light when not stored in the original carton.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately upon reconstitution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user; ~~unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions~~ and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

#### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

הנחיות המימון בסעיף זה עודכנו בהתאם לתוספת ההתוויה HAP/VAP וכן,

One of the active ingredients, ceftolozane, may have harmful effects if it reaches the aquatic environment (see section 5.3). Do not throw away any unused medicinal product or waste material via wastewater. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. These measures will help protect the environment.

עדכונים מהותיים שובצעו בעלון לצרכן (טקסט שהוסף לעלון לצרכן מודגש בקו תחתון):

כל בקבוקון מכיל:

צפטולוזאן (כסולפט) 1 גרם  
Ceftolozane (as sulfate) 1 g  
טזובקטאם (כסודיום) 0.5 גרם  
Tazobactam (as sodium) 0.5 g  
עבור מנות מעל 1 גרם צפטולוזאן ו-0.5 גרם טזובקטאם, נדרשים שני בקבוקונים.

## 1. למה מיועדת זרבקסה?

זרבקסה מיועדת לטיפול בזיהומים מורכבים במבוגרים בחלל הבטן, הכליות ומערכת השתן ובדלקת ריאות שנרכשה בבית-חולים (HAP), כולל דלקת ריאות הקשורה למנשם (VAP).

## 2.7. מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של זרבקסה

### זרבקסה מכילה נתרן

תרופה זרבקסה מכילה 10.0 מילימול (230 מ"ג) נתרן (המרכיב העיקרי במלח ביסול/שולחן) בכל בקבוקון. כמות זו הינה שוות-ערך ל 11.5% מצריכת הנתרן היומית המרבית המומלצת בתזונה למבוגר. כל בקבוקון המשוחזר בעם 10 מ"ל תמיסת מי מלח להזרקה (0.9% סודיום כלוריד), יכיל 44.5 מילימול (265 מ"ג) נתרן. כמות זו הינה שוות-ערך ל 13.3% מצריכת הנתרן היומית המרבית המומלצת בתזונה למבוגר. יש לקחת זאת בחשבון במידה והינך בדיאטה מבוקרת נתרן.

## 3. כיצד תשתמש בזרבקסה?

המינון המקובל בדרך כלל הוא:  
מבוגרים

המינון תלוי בסוג הזיהום שיש לך, מיקום הזיהום בגוף וחומרת הזיהום. הרופא שלך יחליט מהו המינון שאתה צריך.

המינון המקובל הינו בקבוקון אחד של זרבקסה (הוא המכיל 1 גרם צפטולוזאן ו-0.5 גרם טזובקטאם) או 2 גרם צפטולוזאן ו-1 גרם טזובקטאם כל 8 שעות, במתן תוך ורידי (ישירות למערכת הדם).

## 4. תופעות לוואי

מטופלים המקבלים טיפול לדלקת ריאות שנרכשה בבית-חולים (HAP), כולל דלקת ריאות הקשורה למנשם (VAP) תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים):  
דלקת של המעי גס עקב חיידק קלוסטרידיום דיפיציל, שלשול, הקאות, עלייה באנזימי כבד (בערכי בדיקות דם)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים):  
זיהום עקב חיידק קלוסטרידיום דיפיציל, בדיקה חיובית לקלוסטרידיום דיפיציל (בבדיקת צואה), תשובה חיובית במבחן קומבס (בדיקת דם לאיתור נוגדנים העלולים להילחם כנגד תאי הדם האדומים שלך)

כמו כן, ההנחיות לצוות הרפואי, 'Instructions for Healthcare Professionals', המופיעות בסוף העלון לצרכן עודכנו, בהתאם לעדכונים הנ"ל בסעיף 6.6 שבעלון לרופא.

בעלונים לרופא ולצרכן היו עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו.  
למידע מלא ולהוראות מתן מפורטות, יש לעיין בעלון לרופא המאושר על ידי משרד הבריאות. העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, חברת MSD ישראל, בטלפון 09-9533333.

**התכשיר זרבקסה 1 גרם/0.5 גרם מופץ ע"י חברת נובולוג בע"מ. התכשיר נמצא כעת בהפסקת שיווק זמנית ותישלח הודעה עם חזרתו לשוק.**

בברכה,  
מיכל סרפר  
רוקחת ממונה

References:  
Israeli updated SPC 8/2021  
Israeli updated PIL 8/2021