

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zerbaxa 1 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ceftolozaansulfaat overeenkomend met 1 g ceftolozaan en tazobactamnatrium overeenkomend met 0,5 g tazobactam.

Na reconstitutie met 10 ml oplosmiddel is het totale volume van de oplossing in de injectieflacon 11,4 ml, en bevat 88 mg/ml ceftolozaan en 44 mg/ml tazobactam.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 10 mmol (230 mg) natrium.

Als het poeder is gereconstitueerd met 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie, bevat de injectieflacon 11,5 mmol (265 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot geelachtig poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Zerbaxa is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubriek 5.1):

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties (zie rubriek 4.4);
- Acute pyelonefritis;
- Gecompliceerde urineweginfecties (zie rubriek 4.4);
- In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (HAP), waaronder beademingspneumonie (ook wel ventilator-geassocieerde pneumonie [VAP] genoemd).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Het aanbevolen intraveneuze doseringsregime voor patiënten met een creatinineklaring van > 50 ml/min wordt per type infectie weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Intraveneuze dosis Zerbaxa per type infectie bij patiënten met een creatinineklaring > 50 ml/min**

Type infectie	Dosis	Frequentie	Inlooptijd	Behandelingsduur
Gecompliceerde intra-abdominale infectie*	1 g ceftolozaan/ 0,5 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	4-14 dagen
Gecompliceerde urineweginfectie Acute pyelonefritis	1 g ceftolozaan/ 0,5 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	7 dagen
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	2 g ceftolozaan/ 1 g tazobactam	Om de 8 uur	1 uur	8-14 dagen

\*Te gebruiken in combinatie met metronidazol bij verdenking op anaerobe pathogenen.

\*\*Te gebruiken in combinatie met een antibacterieel middel dat werkzaam is tegen grampositieve pathogenen wanneer hiervan bekend is of die ervan verdacht worden dat ze een bijdrage leveren aan het ontstekingsproces.

### Speciale populaties

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor ouderen op basis van alleen de leeftijd (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (geschatte creatinineklaring [CrCl] > 50 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast, zie rubriek 5.2.

Bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie en bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end stage renal disease*) die hemodialyse ondergaan, moet de dosis worden aangepast zoals vermeld in tabel 2 (zie rubrieken 5.1 en 6.6).

**Tabel 2: Aanbevolen intraveneuze doseringsregimes voor Zerbaxa bij patiënten met een creatinineklaring van ≤ 50 ml/min**

Geschatte CrCl (ml/min)*	Gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis**	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**
30 tot 50	500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur	1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur
15 tot 29	250 mg ceftolozaan/125 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur	500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur

Geschatte CrCl (ml/min)*	Gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis**	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**
Terminale nierinsufficiëntie met hemodialyse	Een eenmalige oplaaddosis van 500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam, 8 uur later gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg ceftolozaan/50 mg tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode (op de dagen van hemodialyse moet de dosis zo snel mogelijk na afloop van de hemodialyse worden toegediend)	Een eenmalige oplaaddosis van 1,5 g ceftolozaan/0,75 g tazobactam, 8 uur later gevolgd door een onderhoudsdosis van 300 mg ceftolozaan/150 mg tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode (op de dagen van hemodialyse moet de dosis zo snel mogelijk na afloop van de hemodialyse worden toegediend)

\*CrCl geschat op basis van de Cockcroft-Gault-formule.

\*\*Alle doses Zerbaxa worden met een inlooptijd van 1 uur intraveneus toegediend en zijn aanbevolen voor alle indicaties. De behandelingsduur moet de aanbevelingen opvolgen uit tabel 1.

#### *Leverfunctiestoornis*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ceftolozaan/tazobactam bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Zerbaxa is bestemd voor intraveneuze infusie.

De inlooptijd bedraagt 1 uur voor alle doses van Zerbaxa.

*Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*  
Zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Overgevoeligheid voor antibacteriële middelen die tot de cefalosporinegroep behoren;
- Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep (bijv. penicillines of carbapenems).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) zijn mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Indien een ernstige allergische reactie optreedt gedurende de behandeling met ceftolozaan/tazobactam, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en geschikte maatregelen worden genomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep kunnen ook overgevoelig zijn voor ceftolozaan/tazobactam.

Ceftolozaan/tazobactam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor ceftolozaan, tazobactam of cefalosporines (zie rubriek 4.3).

Ceftolozaan/tazobactam is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep (bijv. penicillines of carbapenems) (zie rubriek 4.3).

Ceftolozaan/tazobactam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een ander type overgevoeligheidsreactie op penicillines of andere antibacteriële middelen uit de bètalactamgroep.

### Effect op de nierfunctie

Een vermindering van de nierfunctie is waargenomen bij patiënten die ceftolozaan/tazobactam kregen.

### Nierfunctiestoornis

De dosis ceftolozaan/tazobactam moet worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2, tabel 2).

In klinische studies naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis, was de werkzaamheid van ceftolozaan/tazobactam lager bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale of licht verminderde nierfunctie bij baseline. Patiënten met een nierfunctiestoornis bij baseline moeten gedurende de behandeling frequent worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie, en de dosis ceftolozaan/tazobactam moet indien nodig worden aangepast.

### Beperkingen van de klinische gegevens

Patiënten die immuungecompromitteerd waren, patiënten met ernstige neutropenie en patiënten met terminale nierinsufficiëntie met hemodialyse werden uitgesloten van klinische onderzoeken.

#### *Gecompliceerde intra-abdominale infecties*

In een onderzoek bij patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infecties was de meest voorkomende diagnose appendixperforatie of een abces rondom de appendix (420/970 [43,3 %] patiënten), van wie 137/420 (32,6 %) diffuse peritonitis hadden bij baseline. Ongeveer 82 % van alle patiënten in het onderzoek had APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) scores van < 10 en 2,3 % had bacteriëmie bij baseline. Voor de klinisch evalueerbare (CE) patiënten was het klinische genezingspercentage voor ceftolozaan/tazobactam 95,9 % bij 293 patiënten jonger dan 65 jaar en 87,8 % bij 82 patiënten van 65 jaar en ouder.

#### *Gecompliceerde urineweginfecties*

Gegevens omtrent de klinische werkzaamheid bij patiënten met gecompliceerde lage-urineweginfecties zijn beperkt. In een gerandomiseerd klinisch onderzoek met een vergelijkende werkzame stof had 18,2 % (126/693) van de microbiologisch evalueerbare (ME) patiënten een gecompliceerde lage-urineweginfectie, waaronder 60/126 patiënten die werden behandeld met ceftolozaan/tazobactam. Eén van deze 60 patiënten had bacteriëmie bij baseline.

### Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree

Colitis geassocieerd met antibacteriële therapie en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met ceftolozaan/tazobactam (zie rubriek 4.8). Deze infectietypen kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk om deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree

krijgen tijdens of na de toediening van ceftolozaan/tazobactam. In dergelijke omstandigheden moet overwogen worden om de behandeling met ceftolozaan/tazobactam stop te zetten en ondersteunende maatregelen te nemen in combinatie met de toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile*.

#### Niet-gevoelige micro-organismen

Het gebruik van ceftolozaan/tazobactam kan de wildgroei van niet-gevoelige micro-organismen bevorderen. Als er een superinfectie optreedt tijdens of na de behandeling dienen passende maatregelen te worden genomen.

Ceftolozaan/tazobactam is niet werkzaam tegen bacteriën die bètalactamase enzymen produceren die niet worden geremd door tazobactam (zie rubriek 5.1).

#### Directe antiglobulinetest (Coombs-test) seroconversie en mogelijk risico op hemolytische anemie

De ontwikkeling van een positieve directe antiglobulinetest (DAGT) kan tijdens de behandeling met ceftolozaan/tazobactam optreden (zie rubriek 4.8). In klinische studies werd geen bewijs van hemolyse gevonden bij patiënten die tijdens de behandeling een positieve DAGT ontwikkelden.

#### Natriumgehalte

Ceftolozaan/tazobactam bevat 230 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De gereconstitueerde injectieflacon met 10 ml natriumchloride 0,9 % (normale zoutoplossing) voor injectie bevat 265 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 13,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er worden geen significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen ceftolozaan/tazobactam en substraten, remmers en inductoren van cytochroom-P450-enzymen (CYP's) op basis van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek.

*In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat ceftolozaan, tazobactam en de M1-metabooliet van tazobactam geen remmend effect hadden op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 en geen inducerend effect hadden op CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 bij therapeutische plasmaconcentraties.

Ceftolozaan en tazobactam waren geen substraten voor P-gp of BCRP en tazobactam was *in vitro* geen substraat voor OCT2 bij therapeutische plasmaconcentraties. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat ceftolozaan *in vitro* geen remmend effect had op P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2-K bij therapeutische plasmaconcentraties. *In vitro*-gegevens wijzen erop dat noch tazobactam, noch de M1-metabooliet van tazobactam een remmend effect heeft op de transporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 of BSEP bij therapeutische plasmaconcentraties.

Tazobactam is een substraat voor OAT1 en OAT3. *In vitro* had tazobactam een remmend effect op de humane transporteiwitten OAT1 en OAT3, met IC<sub>50</sub>-waarden van respectievelijk 118 en 147 mcg/ml. Gelijktijdige toediening van ceftolozaan/tazobactam met het OAT1- en OAT3-substraat furosemide in een klinisch onderzoek had geen significant verhogend effect op de plasmablootstellingen aan furosemide (geometrisch gemiddelde verhoudingen van 0,83 en 0,87 voor respectievelijk C<sub>max</sub> en AUC). Werkzame stoffen die OAT1 of OAT3 remmen (bijv. probenecide) kunnen echter de plasmaconcentraties van tazobactam verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ceftolozaan/tazobactam bij zwangere vrouwen. Tazobactam passeert de placenta. Het is niet bekend of ceftolozaan de placenta passeert.

Uit dieronderzoek met tazobactam is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) zonder bewijs voor teratogene effecten. Onderzoeken met ceftolozaan bij muizen en ratten hebben geen voortplantingstoxiciteit of teratogeniteit aangetoond. Ceftolozaan toegediend aan ratten tijdens dracht en lactatie werd in verband gebracht met een afname van de auditieve schrikrespons op dag 60 na de geboorte bij mannelijke jongen (zie rubriek 5.3).

Zerbaxa mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of ceftolozaan en tazobactam in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Zerbaxa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

De effecten van ceftolozaan en tazobactam op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten toonde geen effect op de vruchtbaarheid en het paargedrag na intraperitoneale toediening van tazobactam of intraveneuze toediening van ceftolozaan (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Zerbaxa kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kan duizeligheid optreden na toediening van Zerbaxa (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zerbaxa werd geëvalueerd in direct vergelijkende klinische fase 3-onderzoeken naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), waaraan in totaal 1015 patiënten deelnamen die gedurende maximaal 14 dagen werden behandeld met Zerbaxa (1 g/0,5 g om de 8 uur intraveneus toegediend, met aanpassing aan de nierfunctie waar nodig).

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 3$  % in gepoolde fase 3-onderzoeken naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis) die optraden bij patiënten die Zerbaxa kregen, waren misselijkheid, hoofdpijn, constipatie, diarree en pyrexie. Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig in ernst.

Zerbaxa werd geëvalueerd in een direct vergelijkend klinisch fase 3-onderzoek naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, waaraan in totaal 361 patiënten deelnamen die gedurende maximaal 14 dagen werden behandeld met Zerbaxa (2 g/1 g om de 8 uur intraveneus toegediend, met aanpassing aan de nierfunctie waar nodig).

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 5$  % in een fase 3-onderzoek naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie) die optraden bij patiënten die Zerbaxa

kregen, waren diarree, alanine-aminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd. Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht of matig in ernst.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm voor gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis) en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie (waaronder beademingspneumonie)

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinisch onderzoek met Zerbaxa vastgesteld. Bijwerkingen zijn ingedeeld volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) (zie tabel 3).

**Tabel 3. Bijwerkingen vastgesteld tijdens klinische onderzoeken met ceftolozan/tazobactam**

Systeem/orgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Clostridioides difficile</i> -colitis <sup>2</sup>	Candidiasis waaronder orofaryngeale en vulvovaginale <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -colitis <sup>1</sup> , fungale urineweginfecties <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> -infecties <sup>2</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytose <sup>1</sup>	Anemie <sup>1</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie <sup>1</sup>	Hyperglykemie <sup>1</sup> , hypomagnesiëmie <sup>1</sup> , hypofosfatemie <sup>1</sup>
Psychische stoornissen	Insomnia <sup>1</sup> , angst <sup>1</sup>	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn <sup>1</sup> , duizeligheid <sup>1</sup>	Ischemische beroerte <sup>1</sup>
Hartaandoeningen		Atriale fibrillatie <sup>1</sup> , tachycardie <sup>1</sup> , angina pectoris <sup>1</sup>
Bloedvataandoeningen	Hypotensie <sup>1</sup>	Flebitis <sup>1</sup> , veneuze trombose <sup>1</sup>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu <sup>1</sup>
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid <sup>1</sup> , diarree <sup>3</sup> , constipatie <sup>1</sup> , braken <sup>3</sup> , abdominale pijn <sup>1</sup>	Gastritis <sup>1</sup> , abdominale distensie <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , flatulentie <sup>1</sup> , paralytische ileus <sup>1</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash <sup>1</sup>	Urticaria <sup>1</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen		Verminderde nierfunctie <sup>1</sup> , nierfalen <sup>1</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie <sup>1</sup> , reacties op infusieplaats <sup>1</sup>	
Onderzoeken	Verhoogd alanineaminotransferase <sup>3</sup> , verhoogd aspartaataminotransferase <sup>3</sup> , transaminasen verhoogd <sup>2</sup> , leverfunctietest abnormaal <sup>2</sup> , alkalische fosfatase in bloed verhoogd <sup>2</sup> , gamma-glutamyltransferase verhoogd <sup>2</sup>	Positieve Coombs-test <sup>3</sup> , verhoogd serum-gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) <sup>1</sup> , verhoogd alkalische fosfatase in serum <sup>1</sup> , <i>Clostridioides</i> -test positief <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specifiek voor de gecompliceerde intra-abdominale infecties, acute pyelonefritis en gecompliceerde urineweginfecties, die gedurende maximaal 14 dagen werden behandeld met Zerbaxa (1 g/0,5 g om de 8 uur intraveneus toegediend).

<sup>2</sup> Specifiek voor in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, die gedurende maximaal 14 dagen werd behandeld met Zerbaxa (2 g/1 g om de 8 uur intraveneus toegediend).

<sup>3</sup> Geldt voor alle indicaties: gecompliceerde intra-abdominale infecties, acute pyelonefritis, gecompliceerde urineweginfecties en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie.

### Beschrijving van specifieke bijwerkingen

#### *Laboratoriumwaarden*

De ontwikkeling van een positieve directe Coombs-test kan tijdens de behandeling met Zerbaxa optreden. In de klinische onderzoeken naar gecompliceerde intra-abdominale infecties en gecompliceerde urineweginfecties was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 0,2 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 0 % bij patiënten die de comparator kregen. In het klinische onderzoek naar in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, was de incidentie van seroconversie naar een positieve directe Coombs-test 31,2 % bij patiënten die Zerbaxa kregen en 3,6 % bij patiënten die meropenem kregen. In klinische studies werden geen aanwijzingen voor hemolyse gevonden bij patiënten die in een van de behandelingsgroepen een positieve directe Coombs-test ontwikkelden.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met een overdosis Zerbaxa. De hoogste enkelvoudige dosis Zerbaxa die in klinische onderzoeken werd toegediend aan gezonde vrijwilligers was 3 g/1,5 g ceftolozaan/tazobactam.

Bij overdosering moet de toediening van Zerbaxa worden stopgezet en moet een algemene ondersteunende behandeling worden gegeven. Zerbaxa kan door hemodialyse uit het lichaam worden verwijderd. Ongeveer 66 % van ceftolozaan, 56 % van tazobactam en 51 % van de M1-metabooliet van tazobactam werden door dialyse verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere cefalosporinen en penems, ATC-code: J01DI54.

#### Werkingsmechanisme

Ceftolozaan behoort tot de cefalosporinegroep van antimicrobiële middelen. Ceftolozaan oefent een bactericide werking uit door zich te binden aan belangrijke penicilline-bindende eiwitten (PBP's). Dit leidt tot remming van de bacteriële celwandsynthese met celdood als gevolg.

Tazobactam is een bètalactam die structureel verwant is aan penicillines. Het is een remmer van een groot aantal Moleculaire Klasse A-bètalactamasen, waaronder CTX-M, SHV en TEM-enzymen. Zie hieronder.



## Resistentiemechanismen

Mechanismen van bacteriële resistentie tegen ceftolozaan/tazobactam zijn onder meer:

- i. Productie van bètalactamase die ceftolozaan kunnen hydrolyseren en die niet worden geremd door tazobactam (zie hieronder)
- ii. Modificatie van PBP's

Tazobactam remt niet alle Klasse A-enzymen.

Bovendien heeft tazobactam geen remmend effect op de volgende typen bètalactamase:

- i. AmpC-enzymen (geproduceerd door Enterobacterales)
- ii. Serine-carbapenemase (bijv. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC's])
- iii. Metallo-bètalactamase (bijv. New Delhi metallo-bètalactamase [NDM])
- iv. Ambler Klasse D bètalactamase (OXA-carbapenemase)

## Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Voor ceftolozaan is de tijd dat de plasmaconcentratie hoger is dan de minimum remmende concentratie (MRC) ceftolozaan voor het infecterende organisme de beste voorspeller gebleken van de werkzaamheid in diermodellen voor infecties.

Voor tazobactam was de met werkzaamheid geassocieerde PD-index bepaald als het percentage van het dosisinterval gedurende welke de plasmaconcentratie tazobactam een drempelwaarde overstijgt (% T > drempelwaarde). De tijd boven een drempelconcentratie is vastgesteld als de parameter die de werkzaamheid van tazobactam het best voorspelt in niet-klinische *in-vitro*- en *in-vivo*-modellen.

## Breekpunten voor de gevoeligheidsbepaling

De volgende breekpunten voor de minimale remmende concentratie zijn door het Europees Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests (EUCAST) vastgesteld:

Pathogeen	Soort infectie	Minimale remmende concentraties (mg/l)	
		Gevoelig	Resistent
Enterobacterales	Gecompliceerde intra-abdominale infecties* Gecompliceerde urineweginfecties* Acute pyelonefritis*	≤ 1	> 1
Enterobacterales	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Gecompliceerde intra-abdominale infecties* Gecompliceerde urineweginfecties* Acute pyelonefritis* In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie**	≤ 0,5	> 0,5

\*Gebaseerd op 1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur.

\*\*Gebaseerd op 2 g ceftolozaan/1 g tazobactam intraveneus toegediend om de 8 uur.

## Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen die onder elke indicatie vermeld staan en die *in vitro* gevoelig waren voor Zerbaxa:

### ***Gecompliceerde intra-abdominale infecties***

#### Gramnegatieve bacteriën

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

#### Grampositieve bacteriën

*Streptococcus anginosus*  
*Streptococcus constellatus*  
*Streptococcus salivarius*

### ***Gecompliceerde urineweginfecties, waaronder pyelonefritis***

#### Gramnegatieve bacteriën

*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*

### ***In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie***

#### Gramnegatieve bacteriën

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

De klinische werkzaamheid is niet vastgesteld tegen de volgende pathogenen, hoewel *in vitro*-onderzoek aangeeft dat ze gevoelig zouden zijn voor Zerbaxa in de afwezigheid van verworven resistentiemechanismen:

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

*In vitro*-gegevens wijzen erop dat de volgende species niet gevoelig zijn voor ceftolozan/tazobactam:

*Staphylococcus aureus*  
*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zerbaxa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met gecompliceerde intra-abdominale infectie, gecompliceerde urineweginfectie en in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De  $C_{max}$  en AUC van ceftolozaan/tazobactam stijgen ongeveer in verhouding met de dosis binnen het dosisbereik voor eenmalige toediening van ceftolozaan van 250 mg tot 3 g en het dosisbereik voor eenmalige toediening van tazobactam van 500 mg tot 1,5 g. Na herhaalde toediening van intraveneuze infusies met 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam of 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam gedurende 1 uur, toegediend om de 8 uur gedurende maximaal 10 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie werd geen merkbare accumulatie van ceftolozaan/tazobactam waargenomen. De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ceftolozaan of tazobactam is onafhankelijk van de dosis.

### Distributie

De binding van ceftolozaan en tazobactam aan humane plasma-eiwitten is laag (respectievelijk ongeveer 16 % tot 21 % en 30 %). Het gemiddelde (variatiecoëfficiënt, CV %) verdelingsvolume van ceftolozaan/tazobactam bij *steady state* in gezonde, volwassen mannen (n = 51) na een eenmalige intraveneuze dosis van 1 g/0,5 g bedroeg 13,5 l (21 %) en 18,2 l (25 %) voor respectievelijk ceftolozaan en tazobactam. Dit is vergelijkbaar met het extracellulair vochtvolume.

Na 1 uur durende intraveneuze infusies van 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam, of aangepast aan de nierfunctie, om de 8 uur toegediend aan beademde patiënten met bevestigde of vermoedelijke pneumonie (N=22), waren de concentraties ceftolozaan en tazobactam in de vloeistof in de pulmonale epitheelbekleding meer dan respectievelijk 8 mcg/ml en 1 mcg/ml over 100 % van het toedieningsinterval. De gemiddelde pulmonale epitheliale tot vrije AUC-ratio's van ceftolozaan en tazobactam in plasma waren respectievelijk ongeveer 50 % en 62 % en zijn vergelijkbaar met die bij gezonde personen (respectievelijk ongeveer 61 % en 63 %) die 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam kregen.

### Biotransformatie

Ceftolozaan wordt als onveranderde, oorspronkelijke stof in de urine uitgescheiden en lijkt dus niet in merkbare mate gemetaboliseerd te worden. De bètalactamring van tazobactam wordt gehydrolyseerd tot de farmacologisch inactieve metaboliet M1 van tazobactam.

### Eliminatie

Ceftolozaan, tazobactam en metaboliet M1 van tazobactam worden via de nieren geëlimineerd. Na toediening van een eenmalige, intraveneuze dosis van 1 g/0,5 g ceftolozaan/tazobactam bij gezonde, volwassen mannen werd meer dan 95 % van ceftolozaan als onveranderde, oorspronkelijke stof in de urine uitgescheiden. Meer dan 80 % van tazobactam werd als de oorspronkelijke stof uitgescheiden en het resterende deel werd als metaboliet M1 van tazobactam uitgescheiden. Na een eenmalige dosis ceftolozaan/tazobactam was de renale klaring van ceftolozaan (3,41 – 6,69 l/u) vergelijkbaar met de plasmaklaring (4,10 - 6,73 l/u) en vergelijkbaar met de glomerulaire filtratiesnelheid voor de ongebonden fractie. Dit suggereert dat ceftolozaan via glomerulaire filtratie door de nieren wordt geëlimineerd.

Bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie bedraagt de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van ceftolozaan en tazobactam respectievelijk ongeveer 3 uur en 1 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

De  $C_{max}$  en AUC van ceftolozaan/tazobactam stijgen in verhouding met de dosis. Na herhaalde intraveneuze infusies van maximaal 2,0 g/1,0 g, toegediend om de 8 uur gedurende maximaal 10 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie, vindt er geen merkbare stijging van de plasmaconcentraties van ceftolozaan/tazobactam plaats. De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ceftolozaan is onafhankelijk van de dosis.

## **Bijzondere populaties**

### Nierfunctiestoornis

Ceftolozaan/tazobactam en metaboliet M1 van tazobactam worden via de nieren geëlimineerd.

De dosisgenormaliseerde, geometrisch gemiddelde AUC van ceftolozaan vertoonde een 1,26-voudige, 2,5-voudige en 5-voudige verhoging bij patiënten met een respectievelijk licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie, vergeleken met gezonde personen met een normale nierfunctie. De dosisgenormaliseerde, geometrisch gemiddelde AUC van de respectievelijke doses tazobactam vertoonde ongeveer een 1,3-voudige, 2-voudige en 4-voudige verhoging. Om een systemische blootstelling te handhaven die vergelijkbaar is met die bij een normale nierfunctie is een dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen, wordt ongeveer twee derde van de toegediende dosis ceftolozaan/tazobactam door hemodialyse verwijderd. In geval van gecompliceerde intra-abdominale infecties, gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen, bestaat de aanbevolen dosis uit een eenmalige oplaaddosis van 500 mg/250 mg ceftolozaan/tazobactam gevolgd door een onderhoudsdosis van 100 mg/50 mg ceftolozaan/tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode. In geval van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder beademingspneumonie, bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen, bestaat de aanbevolen dosis uit een eenmalige oplaaddosis van 1,5 g/0,75 g ceftolozaan/tazobactam gevolgd door een onderhoudsdosis van 300 mg/150 mg ceftolozaan/tazobactam toegediend om de 8 uur gedurende de resterende behandelingsperiode. Bij hemodialyse moet de dosis onmiddellijk na afloop van de dialyse worden toegediend (zie rubriek 4.2).

### Verhoogde renale klaring

Na een enkele, 1 uur durende intraveneuze infusie van 2 g/1 g ceftolozaan/tazobactam aan intensive care-patiënten met een CrCl hoger dan of gelijk aan 180 ml/min (N=10), waren de gemiddelde terminale halfwaardetijden van ceftolozaan en tazobactam respectievelijk 2,6 uur en 1,5 uur. De vrije plasmaconcentraties ceftolozaan waren meer dan 8 mcg/ml over 70 % van een periode van 8 uur; de vrije concentraties tazobactam waren meer dan 1 mcg/ml over 60 % van een periode van 8 uur. Er wordt geen aanpassing van de dosering van ceftolozaan/tazobactam aanbevolen voor in het ziekenhuis opgelopen pneumoniepatiënten, waaronder beademingspneumonie, met een verhoogde renale klaring.

### Leverfunctiestoornis

Aangezien ceftolozaan/tazobactam niet door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt verwacht dat de systemische klaring van ceftolozaan/tazobactam niet beïnvloed wordt door een verminderde leverfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing voor ceftolozaan/tazobactam aangeraden bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

### Ouderen

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling waargenomen die verband hielden met de leeftijd. Een dosisaanpassing van ceftolozaan/tazobactam op basis van alleen de leeftijd wordt niet aanbevolen.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

## Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in AUC waargenomen voor ceftolozaan en tazobactam. Een dosisaanpassing op basis van geslacht wordt niet aanbevolen.

## Etniciteit

In een farmacokinetische populatieanalyse van ceftolozaan/tazobactam werden geen klinisch relevante verschillen in AUC van ceftolozaan/tazobactam waargenomen bij blanke patiënten vergeleken met andere etniciteiten. Een dosisaanpassing op basis van ras wordt niet aanbevolen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar carcinogeniteit met ceftolozaan/tazobactam uitgevoerd.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

Bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren werden gezien bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor het klinisch gebruik: ceftolozaan toegediend bij ratten tijdens dracht en lactatie werd in verband gebracht met een afname van de auditieve schrikrespons 60 dagen na de geboorte bij mannelijke jongen na maternale doses van 300 en 1000 mg/kg/dag. Bij ratten werd een dosis van 300 mg/kg/dag in verband gebracht met een plasmablootstelling (AUC) van ceftolozaan die lager was dan de plasma-AUC van ceftolozaan bij de hoogste aanbevolen humane dosis van 2 gram om de 8 uur.

Bij ratten had de intraperitoneale toediening van tazobactam een negatieve invloed op de peri- en postnatale ontwikkeling (verlaagd gewicht van de jongen, toename van doodgeboorten, toename in sterfte van de jongen) met gelijktijdige maternale toxiciteit.

## Environmental Risk Assessment (ERA)

*Environmental risk assessment*-onderzoeken hebben aangetoond dat een van de werkzame bestanddelen, ceftolozaan, een risico kan vormen voor organismen in het oppervlaktewater (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Arginine  
Watervrij citroenzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Na reconstitutie is chemische en fysieke in-use stabiliteit aangetoond gedurende 4 dagen bij 2 tot 8 °C. Het geneesmiddel is gevoelig voor licht en dient te worden beschermd tegen licht als het niet in de oorspronkelijke verpakking wordt bewaard.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk na reconstitutie gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-use-bewaartermijnen en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De bewaartermijn is normaal gesproken nooit langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2 tot 8 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunding, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van 20 ml (helder type I-glas) met stop (bromobutylrubber) en een afsluitkapje. Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij bereiding van de infusievloeistof moet een aseptische techniek worden gehanteerd.

#### Bereiding van de doses

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie voor elke injectieflacon wordt gereconstitueerd met 10 ml water voor injecties of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie per injectieflacon; schud de injectieflacon na reconstitutie voorzichtig om het poeder op te lossen. Het uiteindelijke volume is ongeveer 11,4 ml per injectieflacon. De uiteindelijke concentratie is ongeveer 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozan en 44 mg/ml tazobactam) per injectieflacon.

**OPGELET: DE GERECONSTITUEERDE OPLOSSING IS NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE INJECTIE.**

Zie rubriek 4.2 voor aanbevolen doseringsregimes voor Zerbaxa op basis van indicatie en nierfunctie. De bereiding van elke dosis wordt hieronder weergegeven.

Voor bereiding van de dosis van 2 g ceftolozan/1 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van twee injectieflacons met gereconstitueerde oplossing op (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam: trek met een spuit de volledige inhoud van één injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (ongeveer 11,4 ml per injectieflacon) en 5,7 ml uit een tweede injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een

infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 1 g ceftolozaan/0,5 g tazobactam: trek de volledige inhoud (ongeveer 11,4 ml) van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op met een spuit en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 500 mg ceftolozaan/250 mg tazobactam: trek 5,7 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 300 mg ceftolozaan/150 mg tazobactam: trek 3,5 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 250 mg ceftolozaan/125 mg tazobactam: trek 2,9 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Voor bereiding van de dosis van 100 mg ceftolozaan/50 mg tazobactam: trek 1,2 ml van de inhoud van de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing op en voeg toe aan een infuuszak met 100 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie (normale zoutoplossing) of 5 % glucose voor injectie.

Zerbaxa oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Kleurverschillen binnen dit bereik hebben geen invloed op de werkzaamheid van het geneesmiddel.

Een van de werkzame bestanddelen, ceftolozaan, kan schadelijke effecten hebben als het in het aquatisch milieu terechtkomt (zie rubriek 5.3). Gooi geen ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal weg via het afvalwater. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen helpen om het milieu te beschermen.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1032/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

23 augustus 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.