

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zerbaxa 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftolozani sulfas ekvivalentní ceftolozanum 1 g a tazobactamum natricum ekvivalentní tazobactamum 0,5 g.

Po rekonstituci v 10 ml rozpouštědla je celkový objem roztoku v injekční lahvičce 11,4 ml a obsahuje ceftolozanum 88 mg/ml a tazobactamum 44 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mmol (230 mg) sodíku.

Po rekonstituci prášku v 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (9 mg/ml) obsahuje jedna injekční lahvička 11,5 mmol (265 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zerbaxa je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a pediatrických pacientů (viz body 4.2 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce (viz bod 4.4);
- akutní pyelonefritida;
- komplikované infekce močových cest (viz bod 4.4).

Přípravek Zerbaxa je také indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých pacientů (18 let nebo starších) (viz bod 5.1):

- nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům týkajícím se vhodného použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučený intravenózní dávkovací režim u dospělých pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min je uveden podle typu infekce v tabulce 1.

Tabulka 1: Intravenózní dávka přípravku Zerbaxa podle typu infekce u dospělých pacientů (18 let nebo starších) s clearance kreatininu* > 50 ml/min

Typ infekce	Dávka	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
Komplikovaná intraabdominální infekce**	1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu	Každých 8 hodin	1 hodina	4–14 dnů
Komplikovaná infekce močových cest Akutní pyelonefritida	1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu	Každých 8 hodin	1 hodina	7 dnů
Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie***	2 g ceftolozanu/1 g tazobaktamu	Každých 8 hodin	1 hodina	8–14 dnů

* Odhadovaná clearance kreatininu podle Cockcrofta a Gaulta.

**Při podezření na anaerobní patogeny se má používat v kombinaci s metronidazolem.

***Při podezření či potvrzení, že se grampozitivní patogeny podílejí na infekčním procesu, se má používat v kombinaci s antibakteriálním přípravkem účinným proti grampozitivním patogenům.

Doporučený intravenózní dávkovací režim u pediatrických pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m² je uveden podle typu infekce v tabulce 2.

Tabulka 2: Intravenózní dávka přípravku Zerbaxa podle typu infekce u pediatrických pacientů (od narození* do méně než 18 let) s eGFR > 50 ml/min/1,73 m²**

Typ infekce	Dávka	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
Komplikovaná intraabdominální infekce***	20 mg/kg ceftolozanu /10 mg/kg tazobaktamu až do maximální dávky 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu****	Každých 8 hodin	1 hodina	5-14 dnů*****
Komplikovaná infekce močových cest Akutní pyelonefritida	20 mg/kg ceftolozanu/10 mg/kg tazobaktamu až do maximální dávky 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu****	Každých 8 hodin	1 hodina	7-14 dnů*****

*Definováno jako > 32 týdnů gestačního věku a ≥ 7 postnatálních dnů.

**eGFR odhadovaná podle Bedside Schwartzovy rovnice.

***Při podezření na anaerobní patogeny se má používat v kombinaci s metronidazolem.

****Děti a dospívající s tělesnou hmotností > 50 kg nemají překročit maximální dávku 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu.

*****Uvedená celková doba trvání léčby může zahrnovat intravenózní podání přípravku Zerbaxa následované odpovídající perorální terapií.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

U starších osob není nutná žádná úprava dávkování pouze na základě věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadnutá clearance kreatininu > 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a u dospělých pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze se má dávka upravit podle doporučení uvedených v tabulce 3 (viz body 5.1 a 6.6).

Tabulka 3: Doporučená intravenózní dávka přípravku Zerbaxa u dospělých pacientů (18 let nebo starších) s clearance kreatininu* ≤ 50 ml/min

Odhadovaná clearance kreatininu (ml/min)*	Komplikované intraabdominální infekce, komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida**	Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie**
30 až 50	500 mg ceftolozanu/250 mg tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin	1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin
15 až 29	250 mg ceftolozanu/125 mg tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin	500 mg ceftolozanu/250 mg tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin
Terminální stadium renálního onemocnění, pacient na hemodialýze	Jedna úvodní dávka 500 mg ceftolozanu/250 mg tazobaktamu následovaná za 8 hodin udržovací dávkou 100 mg ceftolozanu/50 mg tazobaktamu, podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období (ve dnech, kdy pacient podstupuje hemodialýzu, se má dávka podat co nejdříve po ukončení hemodialýzy).	Jedna úvodní dávka 1,5 g ceftolozanu/0,75 g tazobaktamu následovaná za 8 hodin udržovací dávkou 300 mg ceftolozanu/150 mg tazobaktamu, podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období (ve dnech, kdy pacient podstupuje hemodialýzu, se má dávka podat co nejdříve po ukončení hemodialýzy).

*Odhadovaná clearance kreatininu podle Cockcrofta a Gaulta.

**Všechny dávky přípravku Zerbaxa se podávají intravenózně po dobu 1 hodiny a jsou doporučeny pro všechny indikace. Délka léčby se má řídit doporučeními uvedenými v tabulce 1.

Neexistují dostatečné informace pro doporučení dávkovacího režimu u pediatrických pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ceftolozanu/tazobaktamu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny pro léčbu nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP).

Způsob podání

Přípravek Zerbaxa má být podáván intravenózní infuzí trvající 1 hodinu pro všechny dávky.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Viz bod 6.2 Inkompatibility.

Viz návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním v bodu 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Hypersenzitivita na jakékoliv cefalosporinové antibakteriální látky;
- Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoliv typ beta-laktamové bakteriální látky (např. peniciliny nebo karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Jsou možné závažné a občas fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce (viz body 4.3 a 4.8). Jestliže se v průběhu léčby ceftolozanem/tazobaktamem objeví závažná alergická reakce, má se podávání léčivého přípravku ukončit a mají se přijmout vhodná opatření.

Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na cefalosporiny, peniciliny nebo jiné beta-laktamové antibakteriální látky, mohou být také hypersenzitivní na ceftolozan/tazobaktam.

Kombinace ceftolozan/tazobaktam je kontraindikována u pacientů s hypersenzitivitou na ceftolozan, tazobaktam, nebo cefalosporiny v anamnéze (viz bod 4.3).

Kombinace ceftolozan/tazobaktam je také kontraindikována u pacientů se závažnou hypersenzitivitou (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoliv typ beta-laktamové antibakteriální látky (např. peniciliny nebo karbapenemy) (viz bod 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam se má používat s opatrností u pacientů s jakýmkoli jiným typem hypersenzitivní reakce na peniciliny nebo jakýkoli jiný typ beta-laktamové antibakteriální látky v anamnéze.

Účinky na funkci ledvin

Při léčbě ceftolozanem/tazobaktamem bylo pozorováno u dospělých pacientů snížení funkce ledvin.

Porucha funkce ledvin

Dávka ceftolozanu/tazobaktamu má být upravena na základě funkce ledvin (viz bod 4.2, tabulka 3).

V klinických studiích u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest, včetně pyelonefritidy, byla účinnost ceftolozanu/tazobaktamu nižší u dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s těmi, kteří měli při zahájení normální nebo mírně zhoršenou funkci ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin při zahájení léčby mají být monitorováni častěji pro případné změny ve funkci ledvin v průběhu léčby a dávka ceftolozanu/tazobaktamu má být upravena podle potřeby.

Omezení klinických údajů

Pacienti, kteří byli imunosuprimováni, pacienti s těžkou neutropenií a pacienti s terminálním stadiem renálního onemocnění na hemodialýze byli vyloučeni z klinických studií.

Komplikované intraabdominální infekce

Ve studii u dospělých pacientů s komplikovanou intraabdominální infekcí byla nejčastější diagnóza perforovaná apendicitida nebo periapendikální absces, vyskytující se u 420/970 (43,3 %) pacientů; 137/420 (32,6 %) z těchto pacientů mělo na počátku difuzní peritonitidu. Přibližně 82 % pacientů ve studii APACHE II (akutní fyziologické a chronické zdravotní hodnocení II) mělo hodnotu < 10 a u 2,3 % pacientů se na počátku vyskytovala bakteriémie. U klinicky hodnotitelných (CE) pacientů byla míra klinického vyléčení pro ceftolozan/tazobaktam 95,9 % u 293 pacientů ve věku méně než 65 let a 87,8 % u 82 pacientů ve věku 65 a více let.

Komplikované infekce močových cest

Klinické údaje o účinnosti u dospělých pacientů s komplikovanou infekcí dolních močových cest jsou omezené. V randomizované aktivně kontrolované studii mělo z mikrobiologicky hodnotitelné populace (ME) 18,2 % (126/693) komplikované infekce dolních močových cest, včetně 60/126

pacientů, kteří byli léčeni ceftolozanem/tazobaktamem. Jeden z těchto 60 pacientů měl bakteriemií na počátku.

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile*

Při léčbě ceftolozanem/tazobaktamem byly hlášeny kolitida a pseudomembranózní kolitida spojená s antibakteriální léčbou (viz bod 4.8). Závažnost těchto typů infekcí se může pohybovat od mírné po život ohrožující. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, kteří mají v průběhu nebo po ukončení podávání ceftolozanu/tazobaktamu průjem. Za takových okolností se má zvážit ukončení léčby ceftolozanem/tazobaktamem a přijetí podpůrných opatření spolu se zahájením specifické léčby proti bakterii *Clostridioides difficile*.

Necitlivé mikroorganismy

Používání ceftolozanu/tazobaktamu může podporovat přerůstání necitlivých mikroorganismů. Objeví-li se v průběhu nebo po ukončení léčby superinfekce mají být přijata vhodná opatření.

Ceftolozan/tazobaktam nepůsobí proti bakteriím produkujícím beta-laktamázy, které jsou schopny degradovat ceftolozan a nejsou inhibovány tazobaktamovou složkou (viz bod 5.1).

Sérokonverze přímého antiglobulinového testu (Coombsův test) a potenciální riziko hemolytické anémie

V průběhu léčby ceftolozanem/tazobaktamem může dojít k vývoji pozitivního přímého antiglobulinového testu (viz bod 4.8). V klinických studiích nebyl žádný důkaz hemolýzy u pacientů, u kterých se vyvinul pozitivní Coombsův test během léčby.

Obsah sodíku

Ceftolozan/tazobaktam obsahuje 230 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 11,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Obsah jedné injekční lahvičky rekonstituovaný v 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (fyziologického roztoku) pro injekci obsahuje 265 mg sodíku, což odpovídá 13,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. WHO.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Podle údajů získaných v *in vitro* a *in vivo* studiích se neočekávají žádné významné interakce léčivých přípravků mezi ceftolozanem/tazobaktamem a substráty, inhibitory a induktory enzymů cytochromu P450 (CYP).

V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že ceftolozan, tazobaktam a metabolit tazobaktamu M1 při terapeutických plazmatických koncentracích neinhibují CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 a neindukují CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vitro nebyly ceftolozan a tazobaktam při terapeutických plazmatických koncentracích substráty P-gp ani BCRP a tazobaktam nebyl substrátem OCT2. Údaje získané *in vitro* naznačují, že ceftolozan při terapeutických plazmatických koncentracích neinhibuje P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2-K. Údaje získané *in vitro* naznačují, že tazobaktam ani metabolit tazobaktamu M1 při terapeutických plazmatických koncentracích neinhibují přenašeče P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ani BSEP.

Tazobaktam je substrátem OAT1 a OAT3. Tazobaktam *in vitro* inhiboval lidské přenašeče OAT1 a OAT3 s hodnotami IC₅₀ 118 µg/ml, resp. 147 µg/ml. Společné podávání ceftolozanu/tazobaktamu se substrátem OAT1 a OAT3 furosemidem v klinické studii nezvýšilo významně plazmatické expozice

furosemidu (poměry geometrických průměrů C_{max} 0,83 a AUC 0,87). Léčivé látky, které inhibují OAT1 nebo OAT3 (např. probenecid), však mohou zvýšit plazmatické koncentrace tazobaktamu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ceftolozanu/tazobaktamu těhotným ženám nejsou k dispozici. Tazobaktam prostupuje placentou. Není známo, zda ceftolozan prostupuje placentou.

Studie na zvířatech s tazobaktamem prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) bez průkazu teratogenních účinků. Studie s ceftolozanem na myších a potkanech neprokázaly reprodukční toxicitu nebo teratogenitu. Podávání ceftolozanu potkanům v průběhu březosti a kojení bylo spojeno se sníženou reakcí na sluchový podnět 60. den po porodu u mláďat samčího pohlaví (viz bod 5.3).

Přípravek Zerbaxa se smí v průběhu těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a pro plod.

Kojení

Není známo, zda se ceftolozan a tazobaktam vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojené dítě nelze vyloučit. Musí být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Zerbaxa, na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky ceftolozanu a tazobaktamu na fertilitu lidí nebyly zkoumány. Studie fertility u potkanů neprokázaly žádný účinek na fertilitu a páření po intraperitoneálním podání tazobaktamu ani po intravenózním podání ceftolozanu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zerbaxa může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání přípravku Zerbaxa se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Přípravek Zerbaxa byl hodnocen v komparátorem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 týkajících se komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest (včetně pyelonefritidy) u dospělých pacientů.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 3\%$ v souboru studií klinické fáze 3 u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritidy), které se objevily u pacientů používajících přípravek Zerbaxa, byly nauzea, bolest hlavy, zácpa, průjem a pyrexie a měly převážně mírný nebo středně závažný charakter.

Přípravek Zerbaxa byl hodnocen v komparátorem kontrolované klinické studii fáze 3 u dospělých u nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 5\%$ ve studii klinické fáze 3 u nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie), které se objevily u pacientů dostávajících přípravek Zerbaxa, byly průjem, zvýšená hladina alaninaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a měly převážně mírný nebo středně závažný charakter.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v průběhu klinických studií u dospělých s přípravkem Zerbaxa. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie frekvencí výskytu vycházejí z následujících konvencí: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky identifikované během klinických studií u dospělých s ceftolozanem/tazobaktamem

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekce a infestace	Kolitida vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ²	Kandidóza včetně orofaryngeální a vulvovaginální ¹ , kolitida vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , mykotická infekce močových cest ¹ , infekce vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytóza ¹	Anemie ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie ¹	Hyperglykemie ¹ , hypomagnesemie ¹ , hypofosfatemie ¹
Psychiatrické poruchy	Insomnie ¹ , úzkost ¹	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹ , závrat ¹	Ischemická mozková příhoda ¹
Srdeční poruchy		Fibrilace síní ¹ , tachykardie ¹ , angina pectoris ¹
Cévní poruchy	Hypotenze ¹	Flebitida ¹ , žilní trombóza ¹
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe ¹
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹ , průjem ³ , zácpa ¹ , zvracení ³ , bolest břicha ¹	Gastritida ¹ , břišní distenze ¹ , dyspepsie ¹ , flatulence ¹ , paralytický ileus ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ¹	Kopřivka ¹
Poruchy ledvin a močových cest		Porucha funkce ledvin ¹ , selhání ledvin ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie ¹ , reakce v místě infuze ¹	
Vyšetření	Zvýšení alaninaminotransferázy ³ , zvýšení aspartátaminotransferázy ³ , zvýšení aminotransferáz ² , abnormální výsledek testu funkce jater ² , zvýšení alkalické fosfatázy v krvi ² , zvýšení gamaglutamyltransferázy ²	Pozitivní Coombsův test ³ , zvýšení sérové gamaglutamyltranspeptidázy (GGT) ¹ , zvýšení alkalické fosfatázy v séru ¹ , pozitivní test na <i>Clostridioides</i> ²

¹ Specifické pro indikace komplikované intraabdominální infekce, akutní pyelonefritida a komplikované infekce močových cest léčené přípravkem Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenózně každých 8 hodin) po dobu až 14 dní.

² Specifické pro indikaci nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie, léčené přípravkem Zerbaxa (2 g/1 g intravenózně každých 8 hodin) po dobu až 14 dní.

³ Platí pro všechny indikace: komplikované intraabdominální infekce, akutní pyelonefritida, komplikované infekce močových cest a nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku od narození do méně než 18 let je založeno na bezpečnostních údajích ze dvou studií, v nichž 70 pacientů s komplikovanou intraabdominální infekcí a 100 pacientů s komplikovanou infekcí močových cest (včetně akutní pyelonefritidy) dostávalo přípravek Zerbaxa. Bezpečnostní profil u těchto 170 pediatrických pacientů byl obecně podobný tomu pozorovanému u dospělé populace s komplikovanou intraabdominální infekcí a komplikovanou infekcí močových cest (včetně akutní pyelonefritidy). Byly pozorovány další tři nežádoucí účinky u pediatrické populace: neutropenie, zvýšená chuť k jídlu a dysgeuzie (všechny s frekvencí časté). Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 % v souhrnných pediatrických studiích fáze 2) u pacientů dostávajících přípravek Zerbaxa byly průjem, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy. Bezpečnostní údaje u pacientů mladších 3 měsíců s komplikovanou intraabdominální infekcí jsou omezené.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní hodnoty

V průběhu léčby přípravkem Zerbaxa může dojít k výskytu pozitivního přímého Coombsova testu. V klinických studiích u dospělých u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 0,2 % u pacientů léčených přípravkem Zerbaxa a 0 % u pacientů léčených komparátorem. V klinických studiích u dospělých s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie, byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 31,2 % u pacientů léčených přípravkem Zerbaxa a 3,6 % u pacientů léčených meropenemem. V klinické studii u pediatrických pacientů s komplikovanou intraabdominální infekcí byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 45,3 % u pacientů léčených přípravkem Zerbaxa a 33,3 % u pacientů léčených meropenemem. V klinické studii u pediatrických pacientů s komplikovanou infekcí močových cest byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 29,7 % u pacientů léčených přípravkem Zerbaxa a 8,7 % u pacientů léčených meropenemem. V žádné léčené skupině, u které se v klinických studiích vyskytl pozitivní přímý Coombsův test, nebyl prokázán během léčby žádný případ hemolýzy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Neexistují žádné zkušenosti s předávkováním přípravku Zerbaxa. Nejvyšší jednorázová dávka přípravku Zerbaxa použitá v klinických studiích byla 3 g/1,5 g ceftolozanu/tazobaktamu podaná zdravým dobrovolníkům.

V případě předávkování se má léčba přípravkem Zerbaxa ukončit a má se zahájit obecná podpůrná léčba. Přípravek Zerbaxa lze odstranit hemodialýzou. Přibližně 66 % ceftolozanu, 56 % tazobaktamu a 51 % metabolitu tazobaktamu M1 bylo odstraněno dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiné cefalosporiny a penemy, ATC kód: J01DI54.

Mechanismus účinku

Ceftolozan patří mezi antimikrobiální látky ze skupiny cefalosporinů. Ceftolozan vykazuje baktericidní aktivitu díky vazbě na důležité proteiny vázající penicilin (*penicillin-binding proteins*, PBP), což vede k inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny a následně k buněčné smrti.

Tazobaktam je beta-laktam strukturálně podobný penicilinům. Je to inhibitor mnoha beta-laktamáz molekulární třídy A, včetně enzymů CTX-M, SHV a TEM. Viz níže.

Mechanismy rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence na ceftolozan/tazobaktam zahrnují:

- i. Tvorbu beta-laktamáz, které mohou hydrolyzovat ceftolozan, ale nejsou inhibovány tazobaktamem (viz níže)
- ii. Modifikaci PBP

Tazobaktam neinhibuje všechny enzymy třídy A.

Kromě toho tazobaktam neinhibuje následující typy beta-laktamáz:

- i. enzymy typu AmpC (produkované bakteriemi řádu *Enterobacterales*)
- ii. Serinové karbapenemázy (tj. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemázy [KPC])
- iii. Metallo-beta-laktamázy (např. New Delhi metallo-beta-laktamáza [NDM])
- iv. Beta-laktamázy třídy D dle Amblerova členění (OXA- karbapenemázy)

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Pro ceftolozan se doba, kdy plazmatická koncentrace ceftolozanu překročí minimální inhibiční koncentraci pro infikující organismus, ukázala jako nejlepší prediktor účinnosti na zvířecích modelech infekce.

Pro tazobaktam byl FD index spojený s účinností stanoven jako procentní podíl dávkovacího intervalu, během kterého plazmatická koncentrace tazobaktamu překročí prahovou hodnotu (% T > prahová hodnota). Čas nad prahovou koncentrací byl stanoven jako parametr, který nejlépe předpoví účinnost tazobaktamu v neklinických modelech *in vitro* a *in vivo*.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) jsou následující:

Patogen	Typ infekce	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
		Citlivý	Rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	Komplikované intraabdominální infekce* Komplikované infekce močových cest* Akutní pyelonefritida* Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplikované intraabdominální infekce* Komplikované infekce močových cest* Akutní pyelonefritida* Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie**	$\leq 0,5$	$> 0,5$

*Na základě 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin.

**Na základě 2 g ceftolozanu/1 g tazobaktamu intravenózně každých 8 hodin.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla *in vitro* prokázána účinnost přípravku Zerbaxa proti citlivým patogenům uvedeným pod každou indikací.

Komplikované intraabdominální infekce

Gramnegativní bakterie

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampozitivní bakterie

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplikované infekce močových cest včetně pyelonefritidy

Gramnegativní bakterie

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie

Gramnegativní bakterie

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klinická účinnost proti následujícím patogenům nebyla stanovena, přestože *in vitro* studie naznačují, že bez získaných mechanismů rezistence budou tyto patogeny k přípravku Zerbaxa citlivé:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Údaje získané *in vitro* naznačují, že následující druhy nejsou citlivé k ceftolozanu/tazobaktamu:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatrická populace

Přípravek Zerbaxa byl hodnocen ve dvou zaslepených, randomizovaných, aktivně kontrolovaných klinických studiích u pediatrických pacientů od narození (definované jako > 32 týdnů gestačního věku a ≥ 7 postnatálních dnů) do méně než 18 let, jednou u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi (v kombinaci s metronidazolem) a další u pacientů s komplikovanými infekcemi močových cest a akutní pyelonefritidou. Primárními cíli v těchto studiích bylo zhodnotit bezpečnost a snášenlivost ceftolozanu/tazobaktamu; sekundárním popisným cílem byla účinnost. Pacienti mladší 18 let s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (odhadováno podle Bedside Schwartzovy rovnice) byli vyloučeni z těchto klinických hodnocení. Kromě toho jsou údaje u pacientů mladších 3 měsíců s komplikovanými intraabdominálními infekcemi velmi omezené (jeden pacient v rámci s přípravkem Zerbaxa). Míra klinického vyléčení při TOC (MITT) byla 80 % (56/70) u přípravku Zerbaxa ve srovnání se 100 % (21/21) u meropenemu u pediatrických pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi. Míra mikrobiologické eradikace při TOC (mMITT) byla 84,5 % (60/71) u přípravku Zerbaxa ve srovnání s 87,5 % (21/24) u meropenemu u pediatrických pacientů s akutní pyelonefritidou a komplikovanými infekcemi močových cest.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zerbaxa u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty C_{max} a AUC ceftolozanu/tazobaktamu se zvyšují přibližně úměrně dávce při jednorázových dávkách ceftolozanu v rozmezí 250 mg až 3 g a při jednorázových dávkách tazobaktamu v rozmezí 500 mg až 1,5 g. Po opakovaných intravenózních infuzích ceftolozanu/tazobaktamu v dávce 1 g/0,5 g nebo 2 g/1 g ceftolozanu/tazobaktamu trvajících 1 hodinu podávaných zdravým dospělým osobám s normální funkcí ledvin každých 8 hodin po dobu až 10 dnů nebyla pozorována žádná zjevná akumulace. Eliminační poločas (t_{1/2}) ceftolozanu nebo tazobaktamu je nezávislý na dávce.

Distribuce

Vazba ceftolozanu a tazobaktamu na lidské plazmatické bílkoviny je nízká (přibližně 16 % až 21 %, resp. 30 %). Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu (variační koeficient CV%) ceftolozanu/tazobaktamu u zdravých dospělých mužů (n=51) po jedné intravenózní dávce 1 g/0,5 g byl 13,5 l (21 %) pro ceftolozan a 18,2 l (25 %) pro tazobaktam, což přibližně odpovídá objemu extracelulární tekutiny.

Po intravenózních infuzích ceftolozanu/tazobaktamu v dávce 2 g/1 g trvajících 1 hodinu nebo upravených dle funkce ledvin každých 8 hodin u dospělých pacientů na umělé plicní ventilaci s potvrzenou pneumonií nebo podezřením na pneumonii (N=22), koncentrace ceftolozanu a tazobaktamu v tekutině plicní epiteliální výstelky byly vyšší než 8 µg/ml, resp. 1 µg/ml ve 100 % dávkovacího intervalu. Průměrné poměry AUC ceftolozanu a tazobaktamu plicní epiteliální výstelky k volné plazmě byly přibližně 50 %, resp. 62 % a jsou podobné těm u zdravých dospělých jedinců (přibližně 61 %, resp. 63 %) dostávajících ceftolozan/tazobaktam v dávce 1 g/0,5 g.

Biotransformace

Ceftolozan se eliminuje močí ve formě nezměněné mateřské látky a nezdá se, že by byl významně metabolizován. Beta-laktamový kruh tazobaktamu se hydrolyzuje za vzniku farmakologicky inaktivního metabolitu tazobaktamu M1.

Eliminace

Ceftolozan, tazobaktam a metabolit tazobaktamu M1 se eliminují ledvinami. Po jednorázovém intravenózním podání ceftolozanu/tazobaktamu v dávce 1 g/0,5 g zdravým dospělým mužům se více než 95 % ceftolozanu vyloučilo močí ve formě nezměněné mateřské látky. Více než 80 % tazobaktamu se vyloučilo ve formě mateřské látky, přičemž zbytek se vyloučil ve formě metabolitu tazobaktamu M1. Po jednorázové dávce ceftolozanu/tazobaktamu byla renální clearance ceftolozanu (3,41–6,69 l/h) podobná plazmatické clearance (4,10–6,73 l/h) a míře glomerulární filtrace nevázané frakce, což naznačuje, že ceftolozan se eliminuje ledvinami prostřednictvím glomerulární filtrace.

U zdravých dospělých osob s normální funkcí ledvin je průměrný terminální poločas eliminace ceftolozanu přibližně 3 hodiny a tazobaktamu 1 hodina.

Linearita/nelinearita

Hodnoty C_{max} a AUC ceftolozanu/tazobaktamu se zvyšují úměrně dávce. Plazmatické hladiny ceftolozanu/tazobaktamu se zjevně nezvyšují po opakovaných intravenózních infuzích v dávce až 2,0 g/1,0 g podávaných zdravým dospělým osobám s normální funkcí ledvin každých 8 hodin po dobu až 10 dnů. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) ceftolozanu je nezávislý na dávce.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Ceftolozan/tazobaktam a metabolit tazobaktamu M1 se vylučují ledvinami.

Podle dávky normalizovaný geometrický průměr AUC ceftolozanu se zvýšil až 1,26násobně u dospělých s lehkou poruchou funkce ledvin; 2,5násobně u dospělých se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 5násobně u dospělých s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými dospělými s normální funkcí ledvin. Podle odpovídající dávky normalizovaný geometrický průměr AUC tazobaktamu se zvýšil přibližně 1,3násobně, 2násobně, resp. 4násobně. K dosažení systémových expozičních podobných systémovým expozičním u osob s normální funkcí ledvin je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

U dospělých v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze se přibližně dvě třetiny podané dávky ceftolozanu/tazobaktamu odstraní hemodialýzou. Doporučená dávka u dospělých

v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze s komplikovanými intraabdominálními infekcemi nebo komplikovanými infekcemi močových cest (včetně akutní pyelonefritidy) je jedna úvodní dávka 500 mg/250 mg ceftolozanu/tazobaktamu následovaná udržovací dávkou 100 mg/50 mg ceftolozanu/tazobaktamu podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období. Doporučená dávka u dospělých v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie je jedna úvodní dávka 1,5 g/0,75 g ceftolozanu/tazobaktamu následovaná udržovací dávkou 300 mg/150 mg ceftolozanu/tazobaktamu podávanou každých 8 hodin po zbytek léčebného období. Ve dnech, kdy pacient podstupuje hemodialýzu, se má dávka podat okamžitě po ukončení dialýzy (viz bod 4.2).

Zvýšená renální clearance

Po jedné intravenózní infuzi ceftolozanu/tazobaktamu v dávce 2 g/1 g trávající 1 hodinu u kriticky nemocných dospělých s CrCL větší nebo rovnající se 180 ml/min (N=10), průměrné hodnoty terminálního poločasu ceftolozanu a tazobaktamu byly 2,6 hodiny a 1,5 hodiny. Koncentrace volného ceftolozanu v plazmě byly vyšší než 8 µg/ml během 70 % 8hodinového období; koncentrace volného tazobaktamu byly vyšší než 1 µg/ml během 60 % 8hodinového období. Není doporučena žádná úprava dávky ceftolozanu/tazobaktamu u dospělých s nozokomiální pneumonií, včetně ventilátorové pneumonie se zvýšenou renální clearance.

Porucha funkce jater

Protože ceftolozan/tazobaktam nejsou metabolizovány v játrech, neočekává se, že porucha funkce jater bude mít vliv na jejich systémovou clearance. U subjektů s poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování ceftolozanu/tazobaktamu (viz bod 4.2).

Starší osoby

V populační farmakokinetické analýze ceftolozanu/tazobaktamu nebyly v expozici pozorovány žádné klinicky významné rozdíly vzhledem k věku. Není doporučena žádná úprava dávkování ceftolozanu/tazobaktamu vzhledem k samotnému věku.

Pediatrickí pacienti

Doporučené dávky přípravku Zerbaxa pro pediatrické pacienty s komplikovanými intraabdominálními infekcemi a komplikovanými infekcemi močových cest, včetně pyelonefritidy viz tabulka 2 v bodě 4.2.

Farmakokinetika ceftolozanu a tazobaktamu u pediatrických pacientů (mladších 18 let) byla hodnocena v jedné studii fáze 1 (u prokázané nebo suspektní gramnegativní infekce) a dvou studiích fáze 2 (u komplikovaných intraabdominálních infekcí a u komplikovaných infekcí močových cest, včetně pyelonefritidy). Údaje z těchto 3 studií byly sloučeny a bylo provedeno populační farmakokinetické modelování za účelem odhadu pediatrických individuálních ustálených hodnot AUC a $C_{\max}$, stejně jako provedení simulací pro posouzení FK/FD pravděpodobnosti dosažení cíle (PTA – *probability of target attainment*).

Individuální ustálené hodnoty AUC a $C_{\max}$ pro ceftolozan a tazobaktam u pediatrických pacientů ve věku od 2 do méně než 18 let s komplikovanými intraabdominálními infekcemi nebo komplikovanými infekcemi močových cest byly obecně podobné hodnotám u dospělých. Zkušenosti s použitím ceftolozanu a tazobaktamu u pediatrických pacientů mladších 2 let jsou omezené. Doporučené dávkovací režimy u těchto pediatrických pacientů byly založeny na simulacích prováděných pomocí populačních farmakokinetických modelů a neočekávají se žádné klinicky relevantní rozdíly AUC a $C_{\max}$ v ustáleném stavu mezi pediatrickými pacienty do 2 let a staršími dětmi a dospělými.

U pediatrických pacientů s $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² s komplikovanými intraabdominálními infekcemi nebo komplikovanými infekcemi močových cest nebyly k dispozici dostatečné klinické farmakokinetické údaje pro doporučení dávkovacího režimu pro pediatrické pacienty s $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m².

Pohlaví

V populační farmakokinetické analýze ceftolozanu/tazobaktamu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v AUC ceftolozanu ani tazobaktamu. Není doporučena žádná úprava dávkování vzhledem k pohlaví.

Etnická příslušnost

V populační farmakokinetické analýze ceftolozanu/tazobaktamu nebyly u osob bělošského etnika pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v AUC ceftolozanu/tazobaktamu ve srovnání s osobami ostatních etnických příslušností. Není doporučena žádná úprava dávkování vzhledem k rase.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání dospělým a mladým zvířatům nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity s ceftolozanem/tazobaktamem nebyly provedeny.

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití: podávání ceftolozanu potkanům v průběhu březosti a kojení bylo spojeno se sníženou reakcí na sluchový podnět 60. den po porodu u mláďat samčího pohlaví při dávkách 300 a 1 000 mg/kg/den podávaných matkám. Dávka 300 mg/kg/den podávaná potkanům byla spojena s hodnotou plazmatické expozice (AUC) ceftolozanu, která byla nižší než plazmatické AUC ceftolozanu při nejvyšší doporučené dávce 2 gramy každých 8 hodin pro člověka.

Po intraperitoneálním podání tazobaktamu potkanům došlo k poruchám perinatálního a postnatálního vývoje (snížení hmotnosti mláďat, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšení mortality mláďat) souběžně s maternální toxicitou.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnotící rizika pro životní prostředí ukázaly, že jedna z léčivých látek, ceftolozan, může představovat riziko pro organismy vodního prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Arginin
Kyselina citronová

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci a naředění byla chemická a fyzikální stabilita před použitím prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě nebo po dobu 4 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C. Léčivý přípravek je fotosenzitivní a má být chráněn před světlem, pokud není uložen v původním obalu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 20 ml (čiré sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím uzávěrem.

Balení po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě infuzního roztoku je nutné dodržet aseptický postup.

Příprava dávek

Rekonstituujte prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v 10 ml vody pro injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (9 mg/ml) na jednu injekční lahvičku; po rekonstituci injekční lahvičku jemně protřepejte, aby se prášek rozpustil. Konečný objem je přibližně 11,4 ml na jednu injekční lahvičku. Výsledná koncentrace je přibližně 132 mg/ml (ceftolozan 88 mg/ml a tazobaktam 44 mg/ml).

UPOZORNĚNÍ: REKONSTITUOVANÝ ROZTOK NENÍ URČEN K PŘÍMÉMU PODÁNÍ.

Infuzní roztok přípravku Zerbaxa je čirý a bezbarvý až nažloutlý.

Barevné variace v tomto rozsahu nemají vliv na účinnost přípravku.

Viz bod 4.2 pro doporučené dávkovací režimy přípravku Zerbaxa na základě indikace a funkce ledvin. Příprava každé dávky je napsána níže.

Instrukce pro přípravu dávek pro dospělé v INFUZNÍM VAKU:

Příprava dávky 2 g ceftolozanu/1 g tazobaktamu: Do injekční stříkačky pomocí jehly natáhněte celý objem (přibližně 11,4 ml na jednu injekční lahvičku) dvou rekonstituovaných obsahů injekčních lahviček a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 1,5 g ceftolozanu/0,75 g tazobaktamu: Do injekční stříkačky pomocí jehly natáhněte celý objem (přibližně 11,4 ml na injekční lahvičku) rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a 5,7 ml z druhé rekonstituované injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu: Do injekční stříkačky pomocí jehly natáhněte celý objem (přibližně 11,4 ml) rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 500 mg ceftolozanu/250 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 5,7 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 300 mg ceftolozanu/150 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 3,5 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 250 mg ceftolozanu/125 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 2,9 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 100 mg ceftolozanu/50 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 1,2 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Instrukce pro přípravu pediatrických dávek v INFUZNÍM VAKU nebo v INFUZNÍ STŘÍKAČCE:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky k přípravě 100 ml zásobního roztoku o konečné koncentraci 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu. Objem tohoto zásobního roztoku, který má být podán pediatrickému pacientovi, bude založen na výpočtu odpovídající dávky podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Podrobné kroky a výpočty jsou uvedeny.

1. Příprava zásobního roztoku (100 ml 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu): Odeberte celý obsah (přibližně 11,4 ml) rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky injekční stříkačkou a přidejte jej do infuzního vaku obsahujícího 89 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (normální fyziologický roztok) nebo 5% injekčního roztoku glukózy.
2. Příprava požadovaného objemu zásobního roztoku pro infuzi:
 - a) Vypočítejte odpovídající množství přípravku Zerbaxa (v mg) pro podání požadované dávky pro pediatrického pacienta. Na základě této dávky v mg vypočítejte odpovídající objem zásobního roztoku 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu, který má být podán. Pro potvrzení výpočtů viz tabulka 5 níže. Všimněte si, že tabulka NEZÁHRNUJE všechny možné vypočitatelné dávky, ale lze ji použít k odhadu přibližného objemu pro ověření výpočtu.
 - b) Přeneste náležitě vypočítaný objem zásobního roztoku do adekvátně velkého infuzního vaku nebo infuzní stříkačky. Hodnoty uvedené v tabulce 5 jsou přibližné a pro menší objemy může být nutné zaokrouhlit na nejbližší dělicí značku vhodné velikosti stříkačky.

Tabulka 5: Příprava přípravku Zerbaxa pro pediatrické pacienty (od narození* do méně než 18 let) ze 100 ml zásobního roztoku o koncentraci 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu

Dávka přípravku Zerbaxa (mg/kg)	Tělesná hmotnost (kg)	Vypočtené množství ceftolozanu (mg)	Vypočtené množství tazobaktamu (mg)	Objem zásobního roztoku pro podání pacientovi (ml)
	50 a vyšší	1 000	500	100

20 mg/kg ceftolozanu/ 10 mg/kg tazobaktamu**	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

*Definováno jako > 32 týdnů gestačního věku a ≥ 7 postnatálních dnů.

**Děti a dospívající s tělesnou hmotností > 50 kg a s eGFR > 50 ml/min/1,73 m² nemají přesáhnout maximální dávku 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu.

Pokud se dostane jedna z léčivých látek, ceftolozan, do vodního prostředí, může pro něj představovat riziko (viz bod 5.3). Nevyhazujte žádný nepoužitý léčivý přípravek nebo jeho zbytek do odpadních vod. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1032/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 17. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zerbaxa 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ceftolozanum/tazobactamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftolozani sulfas ekvivalentní ceftolozanum 1 g a tazobactamum natricum ekvivalentní tazobactamum 0,5 g.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

chlorid sodný, arginin, kyselina citronová

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1032/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Zerbaxa 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát
ceftolozanum/tazobactamum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zerbaxa 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ceftolozanum/tazobactamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zerbaxa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerbaxa používat
3. Jak se přípravek Zerbaxa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zerbaxa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zerbaxa a k čemu se používá

Přípravek Zerbaxa je lék používaný k léčbě řady bakteriálních infekcí. Obsahuje dvě léčivé látky:

- ceftolozan, antibiotikum patřící do skupiny „cefalosporinů“, které dokáže zabít určité bakterie, které mohou způsobovat infekce;
- tazobaktam, který blokuje působení určitých enzymů zvaných beta-laktamázy. Tyto enzymy činí bakterie rezistentními (necitlivými) k ceftolozanu tím, že poškodí antibiotikum dříve, než začne působit. Zablokováním jejich působení tazobaktam učiní ceftolozan účinnějším v usmrcení bakterií.

Přípravek Zerbaxa se používá u všech věkových skupin k léčbě komplikovaných infekcí břicha a ledvin a močových cest.

Přípravek Zerbaxa se také používá u dospělých k léčbě infekce plic nazývané „pneumonie“ (zápal plic).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zerbaxa používat

Nepoužívejte přípravek Zerbaxa

- jestliže jste alergický(á) na ceftolozan, tazobaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na léky známé jako „cefalosporiny“.
- jestliže jste prodělal(a) závažnou alergickou reakci (např. závažné olupování kůže; otok obličeje, rukou, nohou, rtů, jazyka nebo hrdla nebo potíže s polykáním nebo dýcháním) na některá další antibiotika (např. peniciliny nebo karbapenemy).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Zerbaxa se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže víte, že jste nebo jste v minulosti byl(a) alergický(á) na cefalosporiny, peniciliny nebo jiná antibiotika.

Porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže se v průběhu používání přípravku Zerbaxa objeví průjem.

Během nebo po ukončení léčby přípravkem Zerbaxa se u Vás mohou objevit infekce způsobené bakteriemi, které nejsou citlivé na přípravek Zerbaxa, nebo plísněmi. Kontaktujte svého lékaře, pokud se domníváte, že máte další infekci.

Léčba přípravkem Zerbaxa někdy způsobuje produkci protilátek, které reagují s červenými krvinkami. Jestliže Vám bylo řečeno, že máte abnormální výsledek krevního testu (tzv. Coombsův test), informujte svého lékaře, že používáte nebo jste v nedávné době používal(a) přípravek Zerbaxa.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nemá být podán dětem a dospívajícím mladším 18 let k léčbě pneumonie, protože nejsou k dispozici dostatečné informace o jeho použití k léčbě této infekce v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Zerbaxa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky se mohou s ceftolozanem a tazobaktamem vzájemně ovlivňovat. Mezi takové léky patří:

- probenecid (lék na dnu). Může prodloužit dobu, za kterou se tazobaktam vyloučí z těla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Váš lékař Vám poradí, zda byste měla dostávat přípravek Zerbaxa během těhotenství.

Pokud kojíte, Váš lékař Vám poradí na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro Vás, zda máte přestat kojit nebo ukončit anebo se vyhnout podávání přípravku Zerbaxa.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zerbaxa může způsobovat závrať, která může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Zerbaxa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 230 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 11,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Obsah jedné injekční lahvičky rozpuštěné v 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (fyziologického roztoku) pro injekci obsahuje 265 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 13,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Zerbaxa používá

Váš lékař nebo jiný zdravotnický pracovník Vám podá tento přípravek do jedné z žil infuzí (kapačkou) trvající 1 hodinu. Podaná dávka přípravku závisí na tom, zda máte nebo nemáte problémy s ledvinami.

Dávka závisí na typu infekce, kterou máte, na místě, kde se infekce v těle nachází, a na její závažnosti. Potřebnou dávku určí Váš lékař.

Použití u dospělých

Doporučená dávka přípravku Zerbaxa je 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu nebo 2 g ceftolozanu a 1 g tazobaktamu, podávaná každých 8 hodin do jedné z Vašich žil (přímo do krevního řečiště).

Léčba přípravkem Zerbaxa normálně trvá 4 až 14 dnů v závislosti na závažnosti a místě infekce a na tom, jak Vaše tělo odpovídá na léčbu.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka přípravku Zerbaxa je 20 mg/kg ceftolozanu a 10 mg/kg tazobaktamu, podávaná každých 8 hodin do jedné z Vašich žil (přímo do krevního řečiště). Dávka nemá překročit 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu.

Léčba přípravkem Zerbaxa normálně trvá 5 až 14 dní v závislosti na závažnosti a místě infekce a na tom, jak Vaše tělo odpovídá na léčbu.

Pacienti s problémy s ledvinami

Váš lékař může snížit dávku přípravku Zerbaxa nebo rozhodnout, jak často Vám bude přípravek Zerbaxa podáván. Váš lékař může také provést krevní testy, aby se ujistil, že dostáváte odpovídající dávku, zejména pokud tento přípravek musíte používat dlouhodobě.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Zerbaxa, než jste měl(a)

Jelikož tento přípravek podává lékař nebo jiný zdravotnický pracovník, je velice nepravděpodobné, že dostanete příliš velkou dávku přípravku Zerbaxa. Nicméně, pokud máte nějaké obavy, okamžitě to sdělte Vašemu lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Zerbaxa

Jestliže si myslíte, že jste nedostal(a) dávku přípravku Zerbaxa, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví tyto příznaky, protože můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- Náhlý otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka; závažná vyrážka; a problémy s polykáním nebo dýcháním. Toto mohou být příznaky závažné alergické reakce (anafylaxe) a mohou být život ohrožující.
- Průjem, který se stane závažným nebo nemizí, nebo stolice která obsahuje krev nebo hlen během nebo po ukončení léčby přípravkem Zerbaxa. V těchto situacích neužívejte léky, které zastavují nebo zpomalují pohyby střev.

Dospělí léčení pro komplikované infekce břicha, ledvin a močových cest

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, pocit na zvracení, zvracení, zvýšená hladina jaterních enzymů (dle krevních testů), vyrážka, horečka (vysoká teplota), snížený krevní tlak, snížený obsah draslíku (dle krevních testů), zvýšený počet určitých krevních částic známých jako krevní destičky, závrať, úzkost, potíže se spánkem, reakce v místě infuze

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Zánět tlustého střeva způsobený bakterií *C. difficile*, zánět žaludku, břišní distenze (nadmětí), porucha trávení, plynatost žaludku nebo střev, obstrukce (zhoršení průchodnosti) střev, kvasinková infekce v ústech (moučnivka), kvasinková infekce ženského pohlavního ústrojí, plísňová infekce močových cest, zvýšení hladiny cukru (glukózy) (dle krevních testů), snížení hladiny hořčíku (dle krevních testů), snížení hladiny fosfátů (dle krevních testů), cévní mozková příhoda (mrtvice způsobená sníženým průtokem krve v mozku), podráždění nebo zánět žíly v místě aplikace injekce, žilní trombóza (krevní sraženina v žíle), nízký počet červených krvinek, fibrilace síní (zrychlený nebo nepravidelný srdeční rytmus), zrychlený tep, angina pectoris (bolest

na hrudi nebo pocit tísně, tlaku nebo svírání na hrudi), svědivá vyrážka nebo otok kůže, kopřivka, pozitivní Coombsův test (krevní test, který vyhledává protilátky, které mohou působit proti vašim červeným krvinkám), problémy s ledvinami, onemocnění ledvin, dušnost

Další nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících léčených pro komplikované infekce břicha a ledvin a močových cest

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Zvýšená chuť k jídlu, nízký počet bílých krvinek, změněná chuť

Dospělí léčení pro zápal plic nazývaný “pneumonie“

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Zánět tlustého střeva vyvolaný bakterií *C. difficile*, průjem, zvracení, zvýšení hladin jaterních enzymů (z krevních testů)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Infekce vyvolaná bakterií *C. difficile*, pozitivní test na *C. difficile* (z testu stolice), pozitivní Coombsův test (krevní test, který vyhledává protilátky, které mohou působit proti vašim červeným krvinkám)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zerbaxa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zerbaxa obsahuje

- Léčivými látkami jsou ceftolozanum a tazobactamum.
- Jedna injekční lahvička obsahuje ceftolozan sulfas ekvivalentní ceftolozanum 1 g a tazobactamum natricum ekvivalentní tazobactamum 0,5 g. K podání dávek nad 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu se použijí dvě injekční lahvičky.
- Dalšími pomocnými látkami jsou chlorid sodný, arginin a kyselina citronová.

Jak přípravek Zerbaxa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zerbaxa je bílý až nažloutlý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát) dodávaný v injekční lahvičce.

Přípravek Zerbaxa je dostupný v baleních obsahujících injekční lahvičku z čirého skla třídy I o objemu 20 ml s brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení je 10 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

FAREVA Mirabel
Route de Marsat
Riom
63963, Clermont-Ferrand Cedex 9
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava roztoku

Každá injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.
Při přípravě infuzního roztoku je nutné dodržet aseptický postup.

Příprava dávek

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok jedné injekční lahvičky se rekonstituuje v 10 ml vody pro injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (9 mg/ml) na injekční lahvičku; po rekonstituci injekční lahvičku jemně protřepejte, aby se prášek rozpustil. Konečný objem je přibližně 11,4 ml na injekční lahvičku. Výsledná koncentrace je přibližně 132 mg/ml (ceftolozan 88 mg/ml a tazobaktam 44 mg/ml).

UPOZORNĚNÍ: REKONSTITUOVANÝ ROZTOK NENÍ URČEN K PŘÍMÉMU PODÁNÍ.

Infuzní roztok přípravku Zerbaxa je čirý a bezbarvý až nažloutlý.

Barevné variace v tomto rozsahu nemají vliv na účinnost přípravku.

Po rekonstituci a naředění byla chemická a fyzikální stabilita před použitím prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě nebo po dobu 4 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C. Léčivý přípravek je fotosenzitivní a má být chráněn před světlem, pokud není uložen v původním obalu.

Ohledně doporučených dávkovacích režimů přípravku Zerbaxa, které jsou založeny na indikaci a renálních funkcích, viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku. Příprava každé dávky je uvedena dále.

Instrukce pro přípravu dávky pro dospělé v INFUZNÍM VAKU:

Příprava dávky 2 g ceftolozanu/1 g tazobaktamu: ze dvou rekonstituovaných injekčních lahviček pomocí injekční stříkačky natáhněte celý jejich obsah (přibližně 11,4 ml na jednu injekční lahvičku) a přidejte jej do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 1,5 g ceftolozanu/0,75 g tazobaktamu: z jedné rekonstituované injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky natáhněte celý její obsah (přibližně 11,4 ml na jednu injekční lahvičku) a z druhé rekonstituované injekční lahvičky natáhněte 5,7 ml a přidejte je do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu: Do stříkačky natáhněte celý objem (přibližně 11,4 ml) rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 500 mg ceftolozanu/250 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 5,7 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 300 mg ceftolozanu/150 mg tazobaktamu: do injekční stříkačky natáhněte 3,5 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte je do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 250 mg ceftolozanu/125 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 2,9 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Příprava dávky 100 mg ceftolozanu/50 mg tazobaktamu: Do injekční stříkačky natáhněte 1,2 ml z objemu rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky a přidejte ho do infuzního vaku obsahujícího

100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci (fyziologického roztoku) nebo 5% roztoku glukózy pro injekci.

Instrukce pro přípravu pediatrických dávek v INFUZNÍM VAKU nebo v INFUZNÍ STRÍKAČCE:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky k přípravě 100 ml zásobního roztoku o konečné koncentraci 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu. Objem tohoto zásobního roztoku, který má být podán pediatrickému pacientovi, bude založen na výpočtu odpovídající dávky podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2 v souhrnu údajů o přípravku). Podrobné kroky a výpočty jsou uvedeny.

1. Příprava zásobního roztoku (100 ml 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu):
Odeberte celý obsah (přibližně 11,4 ml) rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky injekční stříkačkou a přidejte jej do infuzního vaku obsahujícího 89 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (normální fyziologický roztok) nebo 5% injekčního roztoku glukózy.
2. Příprava požadovaného objemu zásobního roztoku pro infuzi:
 - a) Vypočítejte odpovídající množství přípravku Zerbaxa (v mg) pro podání požadované dávky pro pediatrického pacienta. Na základě této dávky v mg vypočítejte odpovídající objem zásobního roztoku 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu, který má být podán. Pro potvrzení výpočtů viz tabulka 1 níže. Všimněte si, že tabulka NEZAHŔNUJE všechny možné vypočitatelné dávky, ale lze ji použít k odhadu přibližného objemu pro ověření výpočtu.
 - b) Přeneste náležitě vypočítaný objem zásobního roztoku do adekvátně velkého infuzního vaku nebo infuzní stříkačky. Hodnoty uvedené v tabulce 1 jsou přibližné a pro menší objemy může být nutné zaokrouhlit na nejbližší dělicí značku vhodné velikosti stříkačky.

Tabulka 1: Příprava přípravku Zerbaxa pro pediatrické pacienty (od narození* do méně než 18 let) ze 100 ml zásobního roztoku o koncentraci 10 mg/ml ceftolozanu/5 mg/ml tazobaktamu

Dávka přípravku Zerbaxa (mg/kg)	Tělesná hmotnost (kg)	Vypočtené množství ceftolozanu (mg)	Vypočtené množství tazobaktamu (mg)	Objem zásobního roztoku pro podání pacientovi (ml)
20 mg/kg ceftolozanu/ 10 mg/kg tazobaktamu**	50 a vyšší	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

*Definováno jako > 32 týdnů gestačního věku a ≥ 7 postnatálních dnů.

**Děti a dospívající s tělesnou hmotností > 50 kg a s eGFR > 50 ml/min/1,73 m² nemají přesáhnout maximální dávku 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokud se dostane jedna z léčivých látek, ceftolozan, do vodního prostředí, může pro něj představovat riziko. Nevyhazujte žádný nepoužitý léčivý přípravek nebo jeho zbytek do odpadních vod. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.