

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zerbaха 1 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа цефтолозан сулфат, еквивалентен на 1 g цефтолозан (ceftolozane), и тазобактам натрий, еквивалентен на 0,5 g тазобактам (tazobactam).

След реконституиране с 10 ml разтворител общият обем на разтвора във флакона е 11,4 ml, който съдържа 88 mg/ml цефтолозан и 44 mg/ml тазобактам.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 10 mmol (230 mg) натрий.

Когато прахът е реконституиран с 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), флаконът съдържа 11,5 mmol (265 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до жълтеникав прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Zerbaха е показан за лечението на следните инфекции при възрастни (вж. точка 5.1):

- Усложнени интраабдоминални инфекции (вж. точка 4.4);
- Остър пиелонефрит;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4);
- Вътреболнична пневмония (ВБП), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator-associated pneumonia, VAP).

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчителната интравенозна дозова схема при пациенти с креатининов клирънс > 50 ml/min е показана според вида на инфекцията в Таблица 1.

**Таблица 1: Интравенозна доза Zerbaха според вида на инфекцията при пациенти с креатининов клирънс > 50 ml/min**

Вид инфекция	Доза	Честота	Време за инфузия	Продължителност на лечението
Усложнена интраабдоминална инфекция*	1 g цефтолозан / 0,5 g тазобактам	На всеки 8 часа	1 час	4-14 дни
Усложнена инфекция на пикочните пътища Остър пиелонефрит	1 g цефтолозан / 0,5 g тазобактам	На всеки 8 часа	1 час	7 дни
Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**	2 g цефтолозан / 1 g тазобактам	На всеки 8 часа	1 час	8-14 дни

\*При съмнение за анаеробни патогени да се използва в комбинация с метронидазол.

\*\*Да се използва в комбинация с антибактериално средство, активно срещу Грам-положителни патогени, когато е известно или се подозира, че те имат принос към инфекцията.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст (≥ 65-годишна възраст)*

Не е необходима корекция на дозата за хора в старческа възраст единствено въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс (creatinine clearance, CrCL) > 50 ml/min) не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане и при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа, дозата трябва да се коригира, както е посочено в Таблица 2 (вж. точки 5.1 и 6.6).

**Таблица 2: Препоръчителни интравенозни дозови схеми със Zerbaха при пациенти с креатининов клирънс ≤ 50 ml/min**

Изчислен CrCL (ml/min)*	Усложнени интраабдоминални инфекции, усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит**	Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**
30 до 50	500 mg цефтолозан/250 mg тазобактам интравенозно на всеки 8 часа	1 g цефтолозан/0,5 g тазобактам интравенозно на всеки 8 часа
15 до 29	250 mg цефтолозан/125 mg тазобактам интравенозно на всеки 8 часа	500 mg цефтолозан/250 mg тазобактам интравенозно на всеки 8 часа
Терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа	Единична натоварваща доза 500 mg цефтолозан/250 mg тазобактам, последвана след 8 часа от поддържаща доза 100 mg цефтолозан/50 mg тазобактам, прилагана на всеки 8 часа за останалата част от периода на лечението (в дните на хемодиализа дозата трябва да се прилага възможно най-скоро след завършване на хемодиализата)	Единична натоварваща доза 1,5 g цефтолозан/0,75 g тазобактам, последвана след 8 часа от поддържаща доза 300 mg цефтолозан/150 mg тазобактам, прилагана на всеки 8 часа за останалата част от периода на лечението (в дните на хемодиализа дозата трябва да се прилага възможно най-скоро след завършване на хемодиализата)

\*CrCL, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault.

\*\*Всички дози Zerbaха се прилагат интравенозно в продължение на 1 час и се препоръчват за всички показания. Продължителността на лечението трябва да следва препоръките в Таблица 1.

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на цефтолозан/тазобактам при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Всички дози Zegbaxa трябва да се прилагат чрез интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

### *Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или преди приложение на продукта*

За несъвместимостите вижте точка 6.2.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към друго цефалоспориново антибактериално средство;
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг вид бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини или карбапенеми).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Реакции на свръхчувствителност

Възможни са сериозни и понякога летални (анафилактични) реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3 и 4.8). Ако по време на лечението с цефтолозан/тазобактам възникне тежка алергична реакция, приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки.

Пациентите, които имат анамнеза за свръхчувствителност към цефалоспорини, пеницилини или други бета-лактамни антибактериални средства, може също да са свръхчувствителни към цефтолозан/тазобактам.

Цефтолозан/тазобактам е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към цефтолозан, тазобактам или цефалоспорини (вж. точка 4.3).

Цефтолозан/тазобактам е противопоказан също при пациенти с тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друг тип бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини или карбапенеми) (вж. точка 4.3).

Цефтолозан/тазобактам трябва да се използва предпазливо при пациенти с анамнеза за друг вид реакция на свръхчувствителност към пеницилини или други бета-лактамни антибактериални средства.

### Влияние върху бъбречната функция

При пациенти, лекувани с цефтолозан/тазобактам, се наблюдава намалена бъбречна функция.

## Нарушена бъбречна функция

Дозата цефтолозан/тазобактам трябва да се коригира в зависимост от бъбречната функция (вж. точка 4.2, Таблица 2).

В клинични изпитвания на усложнени интраабдоминални инфекции и усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит, ефикасността на цефтолозан/тазобактам е по-ниска при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с тези с нормална или леко нарушена бъбречна функция на изходно ниво. Пациентите с бъбречно увреждане на изходно ниво трябва често да се проследяват за промени в бъбречната функция по време на лечението и дозата цефтолозан/тазобактам трябва да се коригира при необходимост.

## Ограничения на клиничните данни

Имунокомпрометираните пациенти, пациентите с тежка неутропения и пациентите с терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа са изключени от клиничните изпитвания.

### *Усложнени интраабдоминални инфекции*

В изпитване при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции най-честата диагноза е перфорация на апендикс или периапендикуларен абсцес (420/970 (43,3 %) от пациентите), от които 137/420 (32,6 %) са с дифузен перитонит на изходно ниво. Приблизително 82 % от пациентите в изпитването са с оценка на острите и хронични физиологични изменения II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) скор < 10, а 2,3 % от пациентите са с бактериемия на изходно ниво. При клинично оценимите (clinical evaluable, CE) пациенти процентът на клинично излекувани с цефтолозан/тазобактам е 95,9 % при 293 пациенти на възраст под 65 години и 87,8 % при 82 пациенти на възраст 65 години или повече.

### *Усложнени инфекции на пикочните пътища*

Данните за клиничната ефикасност при пациенти с усложнена инфекция на долните пикочни пътища са ограничени. В рандомизирано изпитване, контролирано с активно вещество, 18,2 % (126/693) от микробиологично оценимите (microbiologically evaluable, ME) пациенти имат усложнена инфекция на долните пикочни пътища (complicated lower urinary tract infection), включително 60/126 пациенти, лекувани с цефтолозан/тазобактам. Един от тези 60 пациенти е с бактериемия на изходно ниво.

## Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

При приложение на цефтолозан/тазобактам се съобщават колит, свързан с прием на антибактериални средства, и псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Тези видове инфекция могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи. Ето защо е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, при които се прояви диария по време на или след приложението на цефтолозан/тазобактам. При такива обстоятелства трябва да се обмисли преустановяване на терапията с цефтолозан/тазобактам и използването на поддържащи мерки, заедно с прилагане на специфично лечение за *Clostridioides difficile*.

## Нечувствителни микроорганизми

Употребата на цефтолозан/тазобактам може да допринесе за свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. При поява на суперинфекция по време на или след лечението следва да се вземат подходящи мерки.

Цефтолозан/тазобактам не е активен спрямо бактерии, които продуцират бета-лактамази, които не са инхибирани от тазобактам (вж. точка 5.1).

## Сероконверсия на директния антиглобулинов тест (тест на Coombs) и потенциален риск за развитие на хемолитична анемия

В хода на лечението с цефтолозан/тазобактам директният антиглобулинов тест (ДАГТ) може да се позитивира (вж. точка 4.8). В клиничните проучвания няма данни за хемолиза при пациентите, при които ДАГТ се позитивира по време на лечението.

## Съдържание на натрий

Цефтолозан/тазобактам съдържа 230 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 11,5 % от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен. Приготвеният флакон с 10 ml 0,9 % инжекционен натриев хлорид (нормален физиологичен разтвор) съдържа 265 mg натрий на флакон, еквивалентни на 13,3 % от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Въз основа на *in vitro* и *in vivo* проучванията не се очакват значими лекарствени взаимодействия между цефтолозан/тазобактам и субстрати, инхибитори и индуктори на цитохром P450 ензими (CYP).

Проучванията *in vitro* показват, че цефтолозан, тазобактам и метаболитът M1 на тазобактам не инхибират CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не индуцират CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в терапевтични плазмени концентрации.

Цефтолозан и тазобактам не са субстрати на P-gp или BCRP, а тазобактам не е субстрат на OCT2 *in vitro* в терапевтични плазмени концентрации. Данните *in vitro* показват, че цефтолозан не инхибира P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2-K *in vitro* в терапевтични плазмени концентрации. Данните *in vitro* показват, че нито тазобактам, нито метаболитът M1 на тазобактам инхибират P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или BSEP транспортерите в терапевтични плазмени концентрации.

Тазобактам е субстрат на OAT1 и OAT3. *In vitro*, тазобактам инхибира човешките OAT1 и OAT3 транспортери с IC<sub>50</sub> стойности съответно 118 и 147 µg/ml. Едновременното приложение на цефтолозан/тазобактам със субстрата на OAT1 и OAT3 фуросемид в клинично проучване не повишава значимо плазмените експозиции на фуросемид (средни геометрични съотношения съответно 0,83 и 0,87 за C<sub>max</sub> и AUC). Активните вещества, които инхибират OAT1 или OAT3 (напр. пробенацид), обаче, могат да повишат плазмените концентрации на тазобактам.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни за употребата на цефтолозан/тазобактам при бременни жени. Тазобактам преминава през плацентата. Не е известно дали цефтолозан преминава през плацентата.

Проучванията при животни с тазобактам показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) без данни за тератогенни ефекти. Проучванията на цефтолозан при мишки и плъхове не показват данни за репродуктивна токсичност или тератогенност. Цефтолозан, приложен при плъхове по време на бременност и в период на лактация, се асоциира с понижаване на реакцията към силни слухови стимули при мъжките плъхчета в 60-ти постнатален ден (ПНД) (вж. точка 5.3).

Zerbaха трябва да се използва по време на бременност, само ако очакваната полза надвишава възможните рискове за бременната жена и плода.

## Кърмене

Не е известно дали цефтолозан и тазобактам се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск при новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението със Zerbaха, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Ефектите на цефтолозан и тазобактам върху фертилитета при хора не са проучени. Проучванията на фертилитета при плъхове не показват ефект върху фертилитета и чифтосването след интраперитонеално приложение на тазобактам или интравенозно приложение на цефтолозан (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Zerbaха може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. В резултат на приложението на Zerbaха може да се появи замаяност (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Zerbaха е оценен в клинични изпитвания фаза 3, контролирани с референтен лекарствен продукт, при усложнени интраабдоминални инфекции и усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит).

Най-честите нежелани реакции ( $\geq 3\%$  в сборни изпитвания фаза 3 при усложнени интраабдоминални инфекции и усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит), които възникват при пациенти, лекувани със Zerbaха, са гадене, главоболие, запек, диария и пирексия, и най-общо са с лека или умерена тежест.

Zerbaха е оценен в клинично изпитване фаза 3, контролирано с референтен лекарствен продукт, при вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация.

Най-честите нежелани реакции ( $\geq 5\%$  в изпитване фаза 3 при вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация), които възникват при пациенти, лекувани със Zerbaха, са диария, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, и най-общо са с лека или умерена тежест.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В клинични изпитвания със Zerbaха са установени следните нежелани реакции. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас и честота на MedDRA. Категориите по честота са определени според следните конвенции: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) (вж. Таблица 3).

**Таблица 3: Нежелани реакции, установени по време на клиничните изпитвания с цефтолозан/тазобактам**

Системо-органен клас	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Инфекции и инфестации	Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>	Кандидоза, включително орофарингеална и вулвовагинална <sup>1</sup> , колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup> , гъбична инфекция на пикочните пътища <sup>1</sup> , инфекция, причинена от <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитоза <sup>1</sup>	Анемия <sup>1</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия <sup>1</sup>	Хипергликемия <sup>1</sup> , хипомагнезиемия <sup>1</sup> , хипофосфатемия <sup>1</sup>
Психични нарушения	Инсомния <sup>1</sup> , тревожност <sup>1</sup>	
Нарушения на нервната система	Главоболие <sup>1</sup> , замаяност <sup>1</sup>	Исхемичен инсулт <sup>1</sup>
Сърдечни нарушения		Предсърдно мъждене <sup>1</sup> , тахикардия <sup>1</sup> , ангина пекторис <sup>1</sup>
Съдови нарушения	Хипотония <sup>1</sup>	Флебит <sup>1</sup> , венозна тромбоза <sup>1</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея <sup>1</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Гадене <sup>1</sup> , диария <sup>3</sup> , запек <sup>1</sup> , повръщане <sup>3</sup> , коремна болка <sup>1</sup>	Гастрит <sup>1</sup> , подуване на корема <sup>1</sup> , диспепсия <sup>1</sup> , метеоризъм <sup>1</sup> , паралитичен илеус <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив <sup>1</sup>	Уртикария <sup>1</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно нарушение <sup>1</sup> , бъбречна недостатъчност <sup>1</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия <sup>1</sup> , реакции на мястото на инфузията <sup>1</sup>	
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза <sup>3</sup> , повишена аспартат аминотрансфераза <sup>3</sup> , повишени трансминази <sup>2</sup> , отклонения във функционалните чернодробни показатели <sup>2</sup> , повишена алкална фосфатаза в кръвта <sup>2</sup> , повишена гама-глутамилтрансфераза <sup>2</sup>	Положителен тест на Coombs <sup>3</sup> , повишена серумна гама-глутамил трансептидаза (ГГТ) <sup>1</sup> , повишена серумна алкална фосфатаза <sup>1</sup> , положителен тест за <i>Clostridioides</i> <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Характерно при показания за усложнени интраабдоминални инфекции, остър пиелонефрит и усложнени инфекции на пикочните пътища, лекувани със Zerbaxa (1 g / 0,5 g интравенозно на всеки 8 часа) в продължение на до 14 дни.

<sup>2</sup> Характерно при показания за вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация, лекувани със Zerbaxa (2 g / 1 g интравенозно на всеки 8 часа) в продължение на до 14 дни.

<sup>3</sup> Засяга всички показания: усложнени интраабдоминални инфекции, остър пиелонефрит, усложнени инфекции на пикочните пътища показания и вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация.



## Описание на избрани нежелани реакции

### *Лабораторни показатели*

Отчитане на положителен директен тест на Coombs може да се получи по време на лечение със Zerbaха. Честотата на сероконверсия на положителен директен тест на Coombs е 0,2 % при пациенти, приемащи Zerbaха, и 0 % при пациенти в клинични изпитвания, приемащи референтен лекарствен продукт, при усложнени интраабдоминални инфекции и усложнени инфекции на пикочните пътища. Честотата на сероконверсия на положителен директен тест на Coombs е 31,2 % при пациенти, приемащи Zerbaха, и 3,6 % при пациенти в клинични изпитвания, получаващи меропенем при вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация. В никоя от лекуваните групи в клиничните изпитвания няма данни за хемолиза при пациенти, които развиват положителен директен тест на Coombs.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Няма опит с предозиране със Zerbaха. Най-високата единична доза Zerbaха, прилагана при здрави доброволци в клинични изпитвания, е 3 g / 1,5 g цефтолозан/тазобактам.

В случай на предозиране приложението на Zerbaха трябва да се преустанови и да се приложи общо поддържащо лечение. Zerbaха може да се отстрани чрез хемодиализа. Приблизително 66 % от цефтолозан, 56 % от тазобактам и 51 % от метаболита M1 на тазобактам се отстраняват посредством диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други цефалоспоринови и пенеми, АТС код: J01DI54.

### Механизъм на действие

Цефтолозан принадлежи към класа антимикробни средства цефалоспоринови. Цефтолозан проявява бактерицидна активност, като се свързва с важни пеницилин-свързващи протеини (ПСР), което води до инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена и последваща клетъчна смърт.

Тазобактам е структурно свързан с пеницилините по отношение на бета-лактамна група. Той е инхибитор на множество бета-лактамази от молекулен клас А, включително ензимните групи СТХ-М, SHV и TEM. Вижте по-долу.

### Механизъм на резистентност

Механизмите на бактериална резистентност към цефтолозан/тазобактам включват:

- i. Продуцирането на бета-лактамази, които могат да хидролизират цефтолозан и които не се инхибират от тазобактам (вижте по-долу)
- ii. Модификация на ПСП

Тазобактам не инхибира всички ензими от клас А.

В допълнение тазобактам не инхибира следните типове бета-лактамази:

- i. AmpC ензими (продуцирани от *Enterobacteriales*)
- ii. Серин базирани карбапенемази (напр. *Klebsiella pneumoniae* карбапенемази [KPCs])
- iii. Метало-бета-лактамази (напр. Ню Делхи метало-бета-лактамази (НДМ))
- iv. Ambler клас D бета-лактамази (ОХА-карбапенемази)

#### Връзки фармакокинетика/фармакодинамика

За цефтолозан е установено, че времето, през което плазмената концентрация надвишава минималната инхибираща концентрация на цефтолозан на инфектирания организъм, е най-добрият предиктор за ефикасност при животинските модели на инфекция.

За тазобактам фармакодинамичният индекс, свързан с ефикасността, се определя като процент от дозовия интервал, по време на който плазмената концентрация на тазобактам надвишава праговата стойност (% T > прага). Времето над праговата концентрация се определя като параметъра, който най-добре определя ефикасността на тазобактам в *in vitro* и *in vivo* неклиничните модели.

#### Гранични стойности за изпитване на чувствителност

Граничните стойности на минимална инхибираща концентрация, установени от Европейския комитет за изпитване на антимикуробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), са както следва:

Патоген	Тип инфекция	Минимални инхибиращи концентрации (mg/l)	
		Чувствителни	Резистентни
Enterobacteriales	Усложнени интраабдоминални инфекции* Усложнени инфекции на пикочните пътища* Остър пиелонефрит* Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Усложнени интраабдоминални инфекции* Усложнени инфекции на пикочните пътища* Остър пиелонефрит* Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**	≤ 0,5	> 0,5

\*Въз основа на 1 g цефтолозан / 0,5 g тазобактам интравенозно на всеки 8 часа.

\*\*Въз основа на 2 g цефтолозан / 1 g тазобактам интравенозно на всеки 8 часа.

## Клинична ефикасност срещу конкретни патогени

В клиничните проучвания е демонстрирана ефикасност срещу патогените, изброени под всяко показание, които са чувствителни към Zerbaxa *in vitro*:

### **Усложнени интраабдоминални инфекции**

#### Грам-отрицателни бактерии

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Грам-положителни бактерии

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

### **Усложнени инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит**

#### Грам-отрицателни бактерии

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

### **Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация**

#### Грам-отрицателни бактерии

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Клинична ефикасност не е установена срещу следните патогени, въпреки че *in vitro* проучванията предполагат, че те биха били чувствителни към Zerbaxa при отсъствието на придобитите механизми на резистентност:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro* данните показват, че следните видове са нечувствителни към цефтолозан/тазобактам:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zerbaxa в една или повече подгрупи на педиатричната популация при усложнена интраабдоминална инфекция, усложнена инфекция на пикочните пътища и вътрешноабдоминална пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

$C_{max}$  и AUC на цефтолозан/тазобактам се повишават приблизително пропорционално на дозата в рамките на единична доза цефтолозан от 250 mg до 3 g и на единична доза тазобактам от 500 mg до 1,5 g. Не се наблюдава забележимо кумулиране на цефтолозан/тазобактам след многократни едночасови i.v. инфузии 1 g / 0,5 g цефтолозан/тазобактам или 2 g / 1 g цефтолозан/тазобактам, прилагани на всеки 8 часа в продължение на максимум 10 дни при здрави възрастни с нормална бъбречна функция. Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на цефтолозан или тазобактам не зависи от дозата.

### Разпределение

Свързването на цефтолозан и тазобактам с човешките плазмени протеини е ниско (приблизително съответно 16 % до 21 % и 30 %). Средният (коефициент на вариация (coefficient of variation, CV %)) обем на разпределение в стационарно състояние на цефтолозан/тазобактам при здрави възрастни мъже (n = 51) след единична i.v. доза от 1 g / 0,5 g е съответно 13,5 l (21 %) и 18,2 l (25 %) за цефтолозан и тазобактам, подобно на обема на екстрацелуларната течност.

След едночасови интравенозни инфузии на 2 g / 1 g цефтолозан/тазобактам или коригирани въз основа на бъбречната функция на всеки 8 часа при пациенти на изкуствена белодробна вентилация с потвърдена или подозирана пневмония (N=22), концентрациите на цефтолозан и тазобактам в течността на покривния епител в белите дробове са по-големи съответно от 8 µg/ml и 1 µg/ml, през 100 % от времето в интервала на дозиране. Средните „белодробен епител“ към „свободни плазмени“ AUC съотношения на цефтолозан и тазобактам са съответно приблизително 50 % и 62 %, и са подобни на тези при здрави възрастни (съответно приблизително 61 % и 63 %), приемащи 1 g / 0,5 g цефтолозан/тазобактам.

### Биотрансформация

Цефтолозан се елиминира посредством урината като непроменено изходно вещество и поради това вероятно не се метаболизира в измерима степен. Бета-лактамният пръстен на тазобактам се хидролизира, така че да образува фармакологично неактивния метаболит M1 на тазобактам.

### Елиминиране

Цефтолозан, тазобактам и метаболитът M1 на тазобактам се елиминират чрез бъбреците. След приложението на единична i.v. доза 1 g / 0,5 g цефтолозан/тазобактам на здрави възрастни мъже повече от 95 % от цефтолозан се екскретира в урината като непроменено основно вещество. Повече от 80 % от тазобактам се екскретира като основното съединение, а останалото количество се екскретира като метаболита M1 на тазобактам. След единична доза цефтолозан/тазобактам бъбречният клирънс на цефтолозан (3,41 – 6,69 l/h) е подобен на плазмения клирънс (4,10 до 6,73 l/h) и подобен на степента на гломерулна филтрация за несвързаната фракция, което предполага, че цефтолозан се елиминира посредством бъбреците по пътя на гломерулната филтрация.

Средният терминален елиминационен полуживот на цефтолозан и тазобактам при здрави възрастни с нормална бъбречна функция е съответно приблизително 3 часа и 1 час.

## Линейност/нелинейност

$C_{\max}$  и AUC на цефтолозан/тазобактам се повишават пропорционално на дозата. Плазмените нива на цефтолозан/тазобактам не се повишават значимо след многократни i.v. инфузии от максимум 2,0 g / 1,0 g, прилагани на всеки 8 часа в продължение на максимум 10 дни на здрави възрастни с нормална бъбречна функция. Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на цефтолозан не зависи от дозата.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Цефтолозан/тазобактам и метаболитът M1 на тазобактам се елиминират чрез бъбреците.

Нормализираната според дозата средногеометрична стойност на AUC за цефтолозан се повишава съответно до 1,26 пъти, 2,5 пъти и 5 пъти при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение със здрави участници с нормална бъбречна функция. Съответната нормализирана според дозата средногеометрична стойност на AUC за тазобактам се повишава приблизително до максимум 1,3 пъти, 2 пъти и 4 пъти. За да се запазят системните експозиции, подобни на експозициите при нормална бъбречна функция, се налага коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

При участници с терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа приблизително две-трети от приложената доза цефтолозан/тазобактам се отстранява при хемодиализа. Препоръчителната доза при усложнени интраабдоминални инфекции, усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит на участници с терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа е единична натоварваща доза от 500 mg / 250 mg цефтолозан/тазобактам, последвана от поддържаща доза от 100 mg / 50 mg цефтолозан/тазобактам, прилагана на всеки 8 часа за останалата част от периода на лечението. Препоръчителната доза при вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация на участници с терминален стадий на бъбречна болест на хемодиализа е единична натоварваща доза 1,5 g / 0,75 g цефтолозан/тазобактам, последвана от поддържаща доза 300 mg / 150 mg цефтолозан/тазобактам, прилагана на всеки 8 часа за останалата част от периода на лечението. При хемодиализа дозата трябва да се прилага незабавно след завършване на диализата (вж. точка 4.2).

### *Повишен бъбречен клирънс*

След единична едночасова интравенозна инфузия на 2 g / 1 g цефтолозан/тазобактам при критично болни пациенти с CrCL по-голям или равен на 180 ml/min (N=10), средните стойности на терминалния елиминационен полуживот на цефтолозан и тазобактам са съответно 2,6 часа и 1,5 часа. Свободните плазмени концентрации на цефтолозан са по-големи от 8 µg/ml през 70 % от 8-часовия период; свободните концентрации на тазобактам са по-големи от 1 µg/ml през 60 % от 8-часовия период. Не се препоръчва корекция на дозата на цефтолозан/тазобактам при пациенти с вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация, с повишен бъбречен клирънс.

### *Чернодробно увреждане*

Тъй като цефтолозан/тазобактам не претърпява чернодробен метаболизъм, не се очаква системният клирънс на цефтолозан/тазобактам да бъде повлиян от чернодробно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата на цефтолозан/тазобактам при участници с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

### *Старческа възраст*

При популационен фармакокинетичен анализ на цефтолозан/тазобактам не се наблюдава клинично значими разлики в експозицията с оглед на възрастта. Не се препоръчва корекция на дозата цефтолозан/тазобактам въз основа на възрастта.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не са установени.

### *Пол*

При популационен фармакокинетичен анализ на цефтолозан/тазобактам не се наблюдават клинично значими различия в AUC на цефтолозан и тазобактам. Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на пола.

### *Етническа принадлежност*

При популационен фармакокинетичен анализ на цефтолозан/тазобактам не се наблюдават клинично значими различия в AUC при лица от бялата раса в сравнение с други етноси. Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на расовата принадлежност.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с цефтолозан/тазобактам.

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва: цефтолозан, приложен на плъхове по време на бременност и в период на лактация, се асоциира с понижение на реакцията към силни слухови стимули при мъжките плъхчета в 60-ти постнатален ден (ПНД) при дози за майката 300 и 1 000 mg/kg/ден. Дозата от 300 mg/kg/ден при плъхове се асоциира със стойност на плазмената експозиция (AUC) на цефтолозан по-ниска от стойността на плазмената AUC на цефтолозан при най-високата препоръчителна доза за хора 2 g на всеки 8 часа.

Засегнато е пери/постнаталното развитие (намалено тегло на новородените, повишен брой мъртвородени, повишена смъртност на плъхчетата), съпътствано с токсичност при майката след интраперитонеално приложение на тазобактам при плъховете.

### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че една от активните съставки, цефтолозан, може да представлява риск за организмите на повърхностните води (вж. точка 6.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Аргинин  
Лимонена киселина, безводна

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране и разреждане, химичната и физичната стабилност по време на употреба са демонстрирани за 24 часа при стайна температура или 4 дни при 2 до 8 С. Лекарственият продукт е фоточувствителен и трябва да се предпазва от светлина, когато не се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след реконституиране. Ако не се използва незабавно, съхранението в периода на употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя, като обичайно съхранението не би трябвало да надвишава 24 часа при 2 до 8 С, освен ако реконституирането/разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml флакон (прозрачно стъкло тип I) със запушалка (бромбутилова гума) и обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковка по 10 флакона.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника.

#### Приготвяне на дозите

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор във всеки флакон се реконституира с 10 ml вода за инжекции или натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор, на един флакон; след реконституирането флаконът трябва леко да се разклати, за да се разтвори прахът. Крайният обем е приблизително 11,4 ml на флакон. Получената концентрация е приблизително 132 mg/ml (88 mg/ml цефтолозан и 44 mg/ml тазобактам) на флакон.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РЕКОНСТИТУИРАНИЯТ РАЗТВОР НЕ Е ЗА ДИРЕКТНО ИНЖЕКТИРАНЕ.**

За препоръчителната схема на прилагане на Zerbaxa, съобразена с показанията и бъбречната функция, вижте точка 4.2. Начинът на приготвяне на всяка доза е описан по-долу.

За приготвяне на дозата 2 g цефтолозан / 1 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml за флакон) на 2 флакона, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 1,5 g цефтолозан / 0,75 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml за флакон) на един флакон и 5,7 ml от

втори флакон, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 1 g цефтолозан / 0,5 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml) на флакона, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 500 mg цефтолозан / 250 mg тазобактам: изтеглете приблизително 5,7 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 300 mg цефтолозан / 150 mg тазобактам: изтеглете приблизително 3,5 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 250 mg цефтолозан / 125 mg тазобактам: изтеглете приблизително 2,9 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 100 mg цефтолозан / 50 mg тазобактам: изтеглете приблизително 1,2 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

Zerbaха инфузионен разтвор е бистър и безцветен до жълтеникав.

Вариациите на цвета в този диапазон не засягат силата на действие на продукта.

Една от активните съставки, цефтолозан, може да има вредни ефекти, ако достигне до водната околна среда (вж. точка 5.3). Не изхвърляйте неизползван лекарствен продукт или отпадъчни материали в канализацията. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1032/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2015 г.



Дата на последно подновяване: 17 април 2020 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zerbaха 1 g / 0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор  
цефтолозан/тазобактам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа цефтолозан сулфат, еквивалентен на 1 g цефтолозан, и тазобактам натрий, еквивалентен на 0,5 g тазобактам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, аргинин, безводна лимонена киселина

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1032/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Zerbaха 1 g / 0,5 g прах за концентрат  
цефтолозан/тазобактам

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За i.v. приложение след разтваряне и разреждане.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



## **В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Zerbaха 1 g / 0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор цефтолозан/тазобактам (ceftolozane/tazobactam)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zerbaха и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zerbaха
3. Как да приемате Zerbaха
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zerbaха
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zerbaха и за какво се използва

Zerbaха е лекарство, използвано за лечение на редица бактериални инфекции. То съдържа две активни вещества:

- цефтолозан, антибиотик, който принадлежи към групата на „цефалоспорините” и който може да убива някои бактерии, които могат да причинят инфекция;
- тазобактам, който блокира действието на някои ензими, наречени бета-лактамази. Тези ензими правят бактериите устойчиви на цефтолозан, като разграждат антибиотика, преди да е започнал да действа. Като блокира тяхното действие, тазобактам прави цефтолозан по-ефективен при убиването на бактериите.

Zerbaха се използва при възрастни за лечение на усложнени инфекции в областта на корема, инфекции на бъбреците и пикочните пътища и инфекция на белите дробове, наречена „пневмония”.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zerbaха

##### Не приемайте Zerbaха

- ако сте алергични към цефтолозан, тазобактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към лекарства, познати като „цефалоспорини”.
- ако сте имали тежка алергична реакция (например тежко лющене на кожата; подуване на лицето, ръцете, стъпалата, устните, езика или гърлото; или затруднено преглъщане или задух) към някои други антибиотици (например пенецилини или карбапенеми).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zerbaха, ако знаете, че сте или преди сте били алергични към цефалоспорини, пеницилини или други антибиотици.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако развиете диария, докато приемате Zerbaха.

Инфекции, причинени от бактерии, които не са чувствителни към Zerbaха или са причинени от гъбички, могат да се появят по време на или след лечението със Zerbaха. Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че може да имате друга инфекция.

Понякога лечението със Zerbaха води до произвеждане на антитела, които взаимодействат с червените кръвни клетки. Ако Ви кажат, че резултатите Ви от лабораторно изследване (наречено тест на Кумбс) са променени, кажете на Вашия лекар, че приемате или наскоро сте приемали Zerbaха.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се дава на деца на възраст под 18 години, тъй като няма достатъчно информация за употребата в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Zerbaха**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства може да си взаимодействат с цефтолозан и тазобактам. Те включват:

- Пробенецид (лекарство при подагра). Това може да увеличи времето, необходимо на организма да се изчисти от тазобактам.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да приемате Zerbaха по време на бременността.

Ако кърмите, Вашият лекар ще Ви посъветва дали да прекратите кърменето или да прекратите, или да избягвате лечението със Zerbaха, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за Вас.

### **Шофиране и работа с машини**

Zerbaха може да причини замаяване, което може да повлияе Вашата способност за шофиране и работа с машини.

### **Zerbaха съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 230 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезна сол) във всеки флакон. Това отговаря на 11,5 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Пригответният флакон с 10 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) съдържа 265 mg натрий във всеки флакон. Това отговаря на 13,3 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да приемате Zerbaха**

Вашият лекар или друг медицински специалист ще Ви приложи това лекарство в една от вените чрез инфузия (капково), в продължение на 1 час. Дозата лекарство, която Ви се прилага, зависи от това дали имате бъбречни проблеми.

### **Възрастни**

Дозата зависи от вида на инфекцията, която имате, къде е инфекцията в организма и колко сериозна е инфекцията. Вашият лекар ще определи необходимата за Вас доза.

Препоръчителната доза Zerbaха е 1 g цефтолозам и 0,5 g тазобактам или 2 g цефтолозам и 1 g тазобактам на всеки 8 часа, която се прилага в една от вените (директно в кръвообращението).

Лечението със Zerbaха обикновено продължава между 4 и 14 дни в зависимост от тежестта и местонахождението на инфекцията, и от това как Вашият организъм реагира на лечението.

#### Пациенти с бъбречни проблеми

Може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Zerbaха или да реши колко често да Ви бъде прилаган Zerbaха. Вашият лекар може също да реши да Ви се направят кръвни изследвания, за да е сигурен, че се лекувате с подходяща доза, особено ако трябва да приемате това лекарство продължително.

#### **Ако сте получили повече от необходимата доза Zerbaха**

Тъй като този продукт се прилага от лекар или друг медицински специалист, много малко вероятно е да Ви бъде приложен твърде много Zerbaха. Ако обаче имате някакви притеснения, трябва незабавно да информирате Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако сте спрели приема на Zerbaха**

Ако смятате, че не Ви е приложена доза Zerbaха, незабавно уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Ако имате някой от следните симптоми, говорете с Вашия лекар незабавно, тъй като е възможно да се нуждаете от спешно медицинско лечение:**

- Внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика; тежък обрив; и проблеми с преглъщането и дишането. Това може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия) и може да бъдат животозастрашаващи
- Диария, която е тежка или не отминава, или изпражнения, съдържащи кръв или слуз по време или след лечение със Zerbaха. В тази ситуация не трябва да приемате лекарства, които потискат или забавят перисталтиката

#### Пациенти, лекувани от усложнени инфекции в областта на корема, бъбреците и пикочните пътища

**Чести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Главоболие, болка в областта на корема, запек, диария, гадене, повръщане, повишени чернодробни ензими (резултати от кръвни изследвания), обрив, треска (висока температура), понижено кръвно налягане, понижени стойности на калий (резултати от кръвни изследвания), повишен брой на някои видове кръвни клетки, известни като тромбоцити, замаяност, тревожност, нарушен сън, реакции на мястото на инфузията

**Нечести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

Възпаление на дебелото черво, причинено от бактерии *C. difficile*, възпаление на стомаха, подуване на корема, нарушено храносмилане, прекомерно образуване на газове в стомаха или червата, запушване на червата, гъбична инфекция на устата (гъбички), гъбична инфекция на женските полови органи, гъбична инфекция на пикочните пътища, повишени стойности в нивата на кръвната захар (глюкоза) (резултати от кръвни изследвания), понижени стойности в нивата на магнезий (резултати от кръвни изследвания), понижени стойности в нивата на фосфат (резултати от кръвни изследвания), исхемичен инсулт (инсулт, причинен от намален приток на кръв към мозъка), раздразване или възпаление на вената на мястото на инжектиране, венозна тромбоза (кръвен съсирек във вена), намален брой червени кръвни клетки,

предсърдно мъждене (ускорен или неравномерен пулс), учестен пулс, стенокардия (болка в областта на гръдния кош или усещане за стягане, напрежение или тежест в областта на гръдния кош), сърбящ обрив или подуване на кожата, копривна треска, положителен тест на Кумбс (кръвно изследване, при което се търсят антитела, които могат да се борят срещу червените кръвни клетки), проблеми с бъбреците, бъбречно заболяване, задух

Пациенти, лекувани за инфекция на белите дробове, наречена „пневмония”

**Чести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Възпаление на дебелото черво, причинено от бактерии *C. difficile*, диария, повръщане, повишени чернодробни ензими (резултати от кръвни изследвания)

**Нечести** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

Инфекция, причинена от бактерии *C. difficile*, положителен тест за бактерии *C. Difficile* (резултати от изследване на изпражненията), положителен тест на Кумбс (кръвно изследване, при което се търсят антитела, които могат да се борят срещу червените Ви кръвни клетки)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Zerbaха**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Да се съхранява в хладилник (2 С – 8 С).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Zerbaха**

- Активните вещества са цефтолозан и тазобактам.
- Всеки флакон съдържа цефтолозан сулфат, еквивалентен на 1 g цефтолозан, и тазобактам натрий, еквивалентен на 0,5 g тазобактам. За дози над 1 g цефтолозан и 0,5 g тазобактам се използват два флакона.
- Другите помощни вещества са натриев хлорид, аргинин и безводна лимонена киселина.

### **Как изглежда Zerbaха и какво съдържа опаковката**

Zerbaха е бял до жълтеникав прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат), предоставен във флакон.

Зербаха се предоставя в опаковки, съдържащи 20 ml флакони от прозрачно стъкло тип I със запушалка (бромбутилова гума) и обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковка по 10 флакона.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Приготвяне на разтворите**

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазва асептична техника.

### Приготвяне на дозите

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор във всеки флакон се реконституира с 10 ml вода за инжекции или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, на един флакон; след реконституирането флаконът трябва леко да се разклати, за да се разтвори прахът. Крайният обем е приблизително 11,4 ml за флакон. Получената концентрация е приблизително 132 mg/ml (88 mg/ml цефтолозан и 44 mg/ml тазобактам) за флакон.

### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РЕКОНСТИТУИРАНИЯТ РАЗТВОР НЕ Е ЗА ДИРЕКТНО ИНЖЕКТИРАНЕ.**

За препоръчителната схема на прилагане на Zerbaха, съобразена с показанията и бъбречната функция, вижте точка 4.2. Начинът на приготвяне на всяка доза е описан по-долу.

За приготвяне на дозата 2 g цефтолозан / 1 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml за флакон) на 2 флакона, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 1,5 g цефтолозан / 0,75 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml за флакон) на един флакон и 5,7 ml от втори флакон, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 1 g цефтолозан / 0,5 g тазобактам: изтеглете цялото реконституирано съдържимо (приблизително 11,4 ml) на флакона, като използвате спринцовка, и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 500 mg цефтолозан / 250 mg тазобактам: изтеглете приблизително 5,7 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 300 mg цефтолозан / 150 mg тазобактам: изтеглете приблизително 3,5 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 250 mg цефтолозан / 125 mg тазобактам: изтеглете приблизително 2,9 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

За приготвяне на дозата 100 mg цефтолозан / 50 mg тазобактам: изтеглете приблизително 1,2 ml от реконституираното съдържимо на флакона и го добавете към инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 0,9 % инжекционен разтвор (нормален физиологичен разтвор) или глюкоза 5 % инжекционен разтвор.

Zerbaха инфузионен разтвор е бистър и безцветен до жълтеникав.

Вариациите на цвета в този диапазон не засягат силата на действие на продукта.

След реконституиране и разреждане, химичната и физичната стабилност по време на употреба са демонстрирани за 24 часа при стайна температура или 4 дни при 2 до 8 °C. Лекарственият



продукт е фоточувствителен и трябва да се предпазва от светлина, когато не се съхранява в оригиналната картонена опаковка.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след реконституиране. Ако не се използва незабавно, съхранението в периода на употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя, като обичайно съхранението не би трябвало да надвишава 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако реконституирането/разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

**Една от активните съставки, цефтолозан, може да има вредни ефекти, ако достигне до водната околна среда. Не изхвърляйте неизползван лекарствен продукт или отпадъчни материали в канализацията. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.**