

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zerbaxa 1 g / 0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει θειική κεφτολοζάνη ισοδύναμη με 1 g κεφτολοζάνης και νατριούχο ταζομπακτάμη ισοδύναμη με 0,5 g ταζομπακτάμης.

Μετά την ανασύσταση με 10 ml διαλύτη, ο συνολικός όγκος του διαλύματος μέσα στο φιαλίδιο είναι 11,4 ml, το οποίο περιέχει 88 mg/ml κεφτολοζάνης και 44 mg/ml ταζομπακτάμης.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mmol (230 mg) νατρίου.

Όταν γίνει ανασύσταση της κόνεως με 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ένεση, το φιαλίδιο περιέχει 11,5 mmol (265 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υποκίτρινη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zerbaxa ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4),
- Οξεία πυελονεφρίτιδα,
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Zerbaxa επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία της ακόλουθης λοίμωξης σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερης) (βλ. παράγραφο 5.1).

- Ενδονοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα για ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/ min παρουσιάζεται ανά τύπο λοίμωξης στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Ενδοφλέβια δόση του Zerbaxa ανά τύπο λοίμωξης σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερης) με κάθαρση κρεατινίνης\* > 50 ml/min**

Τύπος λοίμωξης	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**	1 g κεφτολοζάνη/ 0,5 g ταζομπακτάμη	Κάθε 8 ώρες	1 ώρα	4-14 ημέρες
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, Οξεία πυελονεφρίτιδα	1 g κεφτολοζάνη / 0,5 g ταζομπακτάμη	Κάθε 8 ώρες	1 ώρα	7 ημέρες
Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα***	2 g κεφτολοζάνη / 1 g ταζομπακτάμη	Κάθε 8 ώρες	1 ώρα	8-14 ημέρες

\*Η κάθαρση της κρεατινίνης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault.

\*\*Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν υπάρχει υποψία παρουσίας αναερόβιων παθογόνων.

\*\*\*Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα που δρα κατά Gram-θετικών παθογόνων όταν αυτά είναι γνωστά ή ύποπτα ότι συμβάλλουν στη μολυσματική διαδικασία.

Το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα για τους παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> παρουσιάζεται ανά τύπο λοίμωξης στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Ενδοφλέβια δόση του Zerbaxa ανά τύπο λοίμωξης σε παιδιατρικούς ασθενείς (από την γέννηση\* έως την ηλικία κάτω των 18 ετών) με eGFR\*\* > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Τύπος λοίμωξης	Δόση	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις***	20 mg/kg κεφτολοζάνη / 10 mg/kg ταζομπακτάμη έως μία μέγιστη δόση του 1 g κεφτολοζάνη / 0,5 g ταζομπακτάμη****	Κάθε 8 ώρες	1 ώρα	5-14 ημέρες*****
Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος Οξεία πυελονεφρίτιδα	20 mg/kg κεφτολοζάνη / 10 mg/kg ταζομπακτάμης έως μία μέγιστη δόση του 1 g κεφτολοζάνη/ 0,5 g ταζομπακτάμη****	Κάθε 8 ώρες	1 ώρα	7-14 ημέρες*****

\*Ορίζεται ως ηλικία κύησης > 32 εβδομάδων και ≥ 7 ημερών μετά τον τοκετό.

\*\*Το eGFR υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την εξίσωση Bedside Schwartz.

\*\*\*Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα.

\*\*\*\*Παιδιά με σωματικό βάρος > 50 kg δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν την μέγιστη δόση του 1 g κεφτολοζάνης / 0,5 g ταζομπακτάμης.

\*\*\*\*\*Η συνολική διάρκεια θεραπείας που παρουσιάζεται μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση Zerbaxa ακολουθούμενη από την κατάλληλη από του στόματος αγωγή.

### Ειδικόι πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους με βάση μόνο την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ενήλικες ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως αναφέρεται στον Πίνακα 3 (βλ. παραγράφους 5.1 και 6.6).

**Πίνακας 3: Συνιστώμενα ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα για το Zerbaxa σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερης) με κάθαρση κρεατινίνης\* ≤ 50 ml/min**

Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)*	Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και οξεία πυελονεφρίτιδα**	Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα**
30 έως 50	500 mg κεφτολοζάνη / 250 mg ταζομπακτάμη ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες	1 g κεφτολοζάνη / 0,5 g ταζομπακτάμη ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες
15 έως 29	250 mg κεφτολοζάνη / 125 mg ταζομπακτάμη ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες	500 mg κεφτολοζάνη / 250 mg ταζομπακτάμη ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες
Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση	Μια εφάπαξ δόση εφόδου των 500 mg κεφτολοζάνη / 250 mg ταζομπακτάμη ακολουθούμενη μετά από 8 ώρες από μια δόση συντήρησης των 100 mg κεφτολοζάνη / 50 mg ταζομπακτάμη χορηγούμενη κάθε 8 ώρες για το υπόλοιπο της περιόδου θεραπείας (κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η δόση θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης)	Μια εφάπαξ δόση εφόδου των 1,5 g κεφτολοζάνη / 0,75 g ταζομπακτάμη ακολουθούμενη μετά από 8 ώρες από μια δόση συντήρησης των 300 mg κεφτολοζάνη / 150 mg ταζομπακτάμη χορηγούμενη κάθε 8 ώρες για το υπόλοιπο της περιόδου θεραπείας (κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η δόση θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης)

\* Η κάθαρση κρεατινίνης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault.

\*\*Όλες οι δόσεις του Zerbaxa χορηγούνται ενδοφλεβίως για 1 ώρα και συνιστώνται για όλες τις ενδείξεις. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθεί τις συστάσεις του Πίνακα 1.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να συστηθεί ένα δοσολογικό σχήμα στους παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για την θεραπεία της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (HAP), συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP).

### Τρόπος χορήγησης

Το Zerbaxa χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 1 ώρας για όλες τις δόσεις.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του προϊόντος

Βλ. παράγραφο 6.2 για ασυμβατότητες.

Βλ. παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Υπερευαισθησία σε κάποιο αντιβακτηριακό παράγοντα κεφαλοσπορινών,
- Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε κάποιο άλλο τύπο β- λακταμικού αντιβακτηριακού παραγόντα (πχ. πενικιλίνες ή καρβαπενέμες).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είναι πιθανές σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες (αναφυλακτικές) αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Εάν παρουσιαστεί σοβαρή αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες β-λακτάμης, μπορεί επίσης να είναι υπερευαίσθητοι στην κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη.

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην κεφτολοζάνη, την ταζομπακτάμη, ή σε κεφαλοσπορίνες (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ., αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο τύπο β-λακταμικού αντιβακτηριακού παράγοντα (π.χ., πενικιλίνες ή καρβαπενέμες) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό οποιουδήποτε άλλου τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες ή σε άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες β-λακτάμης.

#### Επίδραση στη νεφρική λειτουργία

Μείωση στη νεφρική λειτουργία έχει παρουσιαστεί σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη.

#### Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Η δόση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 3).

Σε κλινικές δοκιμές επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανόμενης της πυελονεφρίτιδας, η αποτελεσματικότητα της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ήταν μικρότερη σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογική ή ελαφρώς διαταραγμένη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για όποιες αλλαγές στη νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η δόση κεφτολοζάνης / ταζομπακτάμης να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

## Περιορισμοί των κλινικών δεδομένων

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που κάνουν αιμοκάθαρση είχαν αποκλεισθεί από τις κλινικές δοκιμές.

### *Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις*

Σε μία δοκιμή με ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές μολύνσεις, η πιο συνηθής διάγνωση ήταν διάτρηση της σκωληκοειδούς απόφυσης ή περισκωληκοειδικό απόστημα (420/970 [43,3 %] των ασθενών), εκ των οποίων οι 137/420 (32,6%) αυτών των ασθενών είχαν διάχυτη περιτονίτιδα κατά την έναρξη. Περίπου το 82% από το σύνολο των ασθενών είχαν APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) βαθμολογίες < 10 και το 2,3% των ασθενών είχαν βακτηραιμία κατά την έναρξη. Στους κλινικά αξιολογήσιμους (ΚΑ) ασθενείς, τα κλινικά ποσοστά θεραπείας για την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ήταν 95,9 % σε 293 ασθενείς ηλικίας μικρότερης από 65 έτη και 87,8 % σε 82 ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω.

### *Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος*

Κλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος είναι περιορισμένα. Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή το 18,2 % (126/693) των μικροβιολογικά αξιολογήσιμων (ΜΑ) ασθενών είχαν επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων και 60/126 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη. Ένας από αυτούς τους 60 ασθενείς είχε βακτηραιμία κατά την έναρξη.

## Διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridioides difficile*

Έχουν αναφερθεί κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβακτηριακά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι τύποι λοίμωξης μπορεί να κυμαίνονται σε σοβαρότητα από ήπιο έως απειλητικό για τη ζωή. Συνεπώς, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση αυτή σε ασθενείς με διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη και χρήσης υποστηρικτικών μέτρων μαζί με τη χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *Clostridioides difficile*.

## Μη-ευαίσθητοι μικροοργανισμοί

Η χρήση κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης μπορεί να ενισχύσει την υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Εάν παρουσιαστούν επιλοιμώξεις κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη δεν είναι δραστική ενάντια σε βακτήρια που παράγουν ένζυμα β-λακταμάσης τα οποία είναι ικανά να αποικοδομούν την κεφτολοζάνη και δεν αναστέλλονται από το συστατικό ταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 5.1).

## Ορομετατροπή άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (Coombs test) και πιθανός κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας

Η ανάπτυξη μιας θετικής άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (DAGT) μπορεί να προκύψει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία ένδειξη αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική DAGT κατά τη θεραπεία.

## Περιεκτικότητα σε νάτριο

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη περιέχει 230 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, ισοδύναμο με το 11,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το ανασυσταθέν φιαλίδιο με 10ml 0,9% χλωριούχου νατρίου (φυσιολογικού ορού) για ένεση περιέχει 265 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, ισοδύναμο με το 13,3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα μεταξύ της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης και υποστρωμάτων, αναστολέων, και επαγωγέων των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYPs) με βάση *in vitro* και *in vivo* μελέτες.

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η κεφτολοζάνη, η ταζομπακτάμη και ο μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης δεν ανέστειλαν τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 και δεν επήγαγαν τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η κεφτολοζάνη και η ταζομπακτάμη δεν ήταν υποστρώματα της P-gp ή της BCRP, και η ταζομπακτάμη δεν ήταν υπόστρωμα για OCT2, *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. *In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η κεφτολοζάνη δεν ανέστειλε τα P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2-K, *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι ούτε η ταζομπακτάμη ούτε ο μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης αναστέλλουν τα P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ή τους μεταφορείς BSEP σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η ταζομπακτάμη είναι υπόστρωμα για OAT1 και OAT3. *In vitro*, η ταζομπακτάμη ανέστειλε τους ανθρώπινους μεταφορείς OAT1 και OAT3 με τιμές IC<sub>50</sub> της τάξης του 118 και 147 mcg/ml, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης με τα υποστρώματα της φουροσεμίδης OAT1 και OAT3 σε μια κλινική μελέτη δεν αύξησε σημαντικά τις εκθέσεις της φουροσεμίδης στο πλάσμα (γεωμετρικές μέσες αναλογίες της τάξης του 0,83 και 0,87 για τη C<sub>max</sub> και την AUC, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι δραστικές ουσίες που αναστέλλουν το OAT1 ή το OAT3 (π.χ. προβενεσίδη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ταζομπακτάμης στο πλάσμα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε έγκυες γυναίκες. Η ταζομπακτάμη διαπερνά τον πλακούντα. Δεν είναι γνωστό εάν η κεφτολοζάνη διαπερνά τον πλακούντα.

Μελέτες σε ζώα με ταζομπακτάμη έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3) χωρίς ενδείξεις τερατογόνου δράσης. Μελέτες με κεφτολοζάνη σε μύες και επίμυες δεν έχουν δείξει στοιχεία αναπαραγωγικής τοξικότητας ή τερατογένεση. Η κεφτολοζάνη που χορηγήθηκε σε επίμυες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού σχετίστηκε με μείωση στην αντίδραση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα σε αρσενικά νεογνά 60<sup>ης</sup> ημέρας μετά τον τοκετό (PND) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Zerboxa θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για την έγκυο γυναίκα και το έμβρυο.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κεφτολοζάνη και η ταζομπακτάμη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί/υπάρξει αποχή από τη θεραπεία με Zerbaxa, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

## Γονιμότητα

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της κεφτολοζάνης και της ταζομπακτάμης στη γονιμότητα σε ανθρώπους. Μελέτες γονιμότητας σε επίμυες δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα και το ζευγάριωμα μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ταζομπακτάμης ή ενδοφλέβια χορήγηση κεφτολοζάνης (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zerbaxa ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη μετά τη χορήγηση του Zerbaxa (βλ. παράγραφο 4.8)

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το Zerbaxa αξιολογήθηκε σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3, ελεγχόμενες με φάρμακα σύγκρισης, επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας) σε ενήλικες ασθενείς.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 3\%$  συγκεντρωτικά στις δοκιμές Φάσης 3) επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας) που προέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, διάρροια και πυρεξία και ήταν γενικά ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας.

Το Zerbaxa αξιολογήθηκε σε κλινική δοκιμή Φάσης 3, ελεγχόμενης με φάρμακο σύγκρισης σε ενήλικες ασθενείς με ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$  σε μία δοκιμή Φάσης 3 ενδονοσοκομειακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα) που προέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa ήταν διάρροια, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη και ήταν γενικά ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ενήλικες με Zerbaxa. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη MedDRA κατηγορία οργανικού συστήματος και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες των συχνότητων προκύπτουν σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$  (βλ. Πίνακα 4).



**Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών σε ενήλικες με κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	κολίτιδα από <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>	Καντιντίαση συμπεριλαμβανόμενης της στοματοφαρυγγικής και αιδοιοκολπικής <sup>1</sup> , κολίτιδα από <i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup> , ουρολοίμωξη μυκητιασική <sup>1</sup> , λοίμωξη από <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκύτωση <sup>1</sup>	Αναιμία <sup>1</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία <sup>1</sup>	Υπεργλυκαιμία <sup>1</sup> , υπομαγνησισαμία <sup>1</sup> , υποφωσφοραιμία <sup>1</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αυπνία <sup>1</sup> , άγχος <sup>1</sup>	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <sup>1</sup> , ζάλη <sup>1</sup>	Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>1</sup>
Καρδιακές διαταραχές		Κολπική μαρμαρυγή <sup>1</sup> , ταχυκαρδία <sup>1</sup> , στηθάγχη <sup>1</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση <sup>1</sup>	Φλεβίτιδα <sup>1</sup> , φλεβική θρόμβωση <sup>1</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια <sup>1</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία <sup>1</sup> , διάρροια <sup>3</sup> , δυσκοιλιότητα <sup>1</sup> , έμετος <sup>3</sup> , κοιλιακό άλγος <sup>1</sup>	Γαστρίτιδα <sup>1</sup> , διάταση της κοιλίας <sup>1</sup> , δυσπεψία <sup>1</sup> , μετεωρισμός <sup>1</sup> , ειλεός παραλυτικός <sup>1</sup>

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως <1/100)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>1</sup>	Κνίδωση <sup>1</sup>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική δυσλειτουργία <sup>1</sup> , νεφρική ανεπάρκεια <sup>1</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία <sup>1</sup> , αντιδράσεις στη θέση έγχυσης <sup>1</sup>	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη <sup>3</sup> , Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη <sup>3</sup> , τρανσαμινάσες αυξημένες <sup>2</sup> , δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική <sup>2</sup> , αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη <sup>2</sup> , γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη <sup>2</sup>	Θετική δοκιμασία Coombs <sup>3</sup> , γ-γλουταμυλεπιτιδάση ορού αυξημένη (GTT) <sup>1</sup> , αλκαλική φωσφατάση ορού αυξημένη <sup>1</sup> , Θετική δοκιμασία <i>Clostridioides</i> <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Συγκεκριμένα για τις επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, οξεία πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού, ενδείξεις για τις οποίες χορηγείται Zerbaxa (1 g / 0,5 g ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες) για έως και 14 ημέρες.

<sup>2</sup> Συγκεκριμένη για την ένδειξη της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα για την οποία χορηγείται Zerbaxa (2 g / 1 g ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες) για έως και 14 ημέρες.

<sup>3</sup> Εφαρμόζεται για όλες τις ενδείξεις: επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, οξεία πυελονεφρίτιδα, επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού και ενδονοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εκτίμηση ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας από την γέννηση έως μικρότερης των 18 ετών, βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές στις οποίες 70 ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και 100 ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας) έλαβαν Zerbaxa. Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους 170 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας). Υπήρξαν τρεις επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό: ουδετεροπενία, αυξημένη όρεξη και δυσγευσία (όλες με συχνή συχνότητα). Οι πιο συχνές

ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$  στις συγκεντρωμένες παιδιατρικές δοκιμές φάσης 2) που προέκυψαν στους ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa ήταν διάρροια, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις είναι περιορισμένα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Εργαστηριακές τιμές*

Η ανάπτυξη μιας θετικής άμεσης δοκιμής Coombs μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zerbaxa. Η επίπτωση της ορομετατροπής σε θετική άμεση δοκιμασία Coombs ήταν 0,2% σε ασθενείς που λάμβαναν Zerbaxa και 0% σε ασθενείς που λάμβαναν το συγκριτικό φάρμακο στις κλινικές δοκιμές σε ενήλικες με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Η επίπτωση της ορομετατροπής σε θετική άμεση δοκιμασία Coombs ήταν 31,2% σε ασθενείς που λάμβαναν Zerbaxa και 3,6% σε ασθενείς που λάμβαναν μεροπεμένη στην κλινική δοκιμή ενηλίκων της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα. Η επίπτωση της ορομετατροπής σε μία θετική άμεση δοκιμασία Coombs ήταν 45,3 % σε ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa και 33,3 % σε ασθενείς που έλαβαν μεροπενέμη στην παιδιατρική κλινική δοκιμή της επιπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης. Η επίπτωση της ορομετατροπής σε μια θετική άμεση δοκιμασία Coombs ήταν 29,7 % σε ασθενείς που έλαβαν Zerbaxa και 8,7 % σε ασθενείς που έλαβαν μεροπενέμη στην παιδιατρική κλινική δοκιμή επιπλεγμένης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Σε κλινικές μελέτες, δεν υπήρχαν ενδείξεις αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική άμεση δοκιμασία Coombs σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία Zerbaxa. Η υψηλότερη εφάπαξ δόση Zerbaxa που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές ήταν 3 g/ 1,5 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης που χορηγήθηκε σε υγιείς ασθενείς.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Zerbaxa θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται γενική υποστηρικτική θεραπεία. Το Zerbaxa μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Περίπου 66% της κεφτολοζάνης, 56% της ταζομπακτάμης και 51% του μεταβολίτη M1 της ταζομπακτάμης απομακρύνθηκαν με αιμοκάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, άλλες κεφαλοσπορίνες και πενέμες, κωδικός ATC: J01DI54.

#### Μηχανισμός δράσης

Η κεφτολοζάνη ανήκει στην κατηγορία κεφαλοσπορίνες των αντιμικροβιακών παραγόντων. Η κεφτολοζάνη ασκεί βακτηριοκτόνο δράση μέσω της σύνδεσης με σημαντικές πρωτεΐνες δέσμευσης της πενικιλίνης (PBPs), με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο.

Η ταζομπακτάμη, είναι μια β-λακτάμη με δομή που σχετίζεται με τις πενικιλίνες. Είναι ένας αναστολέας πολλών β-λακταμασών μοριακής Κλάσης A, συμπεριλαμβανομένων των CTX-M, SHV, και TEM ενζύμων. Βλ. παρακάτω.

### Μηχανισμοί αντοχής

Οι μηχανισμοί αντοχής των βακτηρίων σε κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη περιλαμβάνουν:

- i. Παραγωγή β-λακταμασών που μπορούν να υδρολύσουν την κεφτολοζάνη και οι οποίες δεν αναστέλλονται από την ταζομπακτάμη (βλ. παρακάτω)
- ii. Τροποποίηση των PBP's

Η ταζομπακτάμη δεν αναστέλλει όλα τα ένζυμα Τάξης A.

Επιπρόσθετα η ταζομπακτάμη δεν αναστέλλει τους παρακάτω τύπους β-λακταμάσης:

- i. AmpC ένζυμα (που παράγονται από Εντεροβακτηρίδια),
- ii. Καρβαπενεμάσες με βάση τη σερίνη (π.χ *Klebsiella pneumoniae* καρβαπενεμάσες [KPCs])
- iii. Μεταλλο- β- λακταμάσες (πχ. New Delhi μετάλλο-β-λακταμάση [NDM])
- iv. Ambler Τάξης D β- λακταμάσες (OXA-καρβαπενεμάσες)

### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Για την κεφτολοζάνη ο χρόνος που η συγκέντρωση στο πλάσμα υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση της κεφτολοζάνης για το μολυσματικό οργανισμό έχει αποδειχτεί ότι είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας αποτελεσματικότητας σε ζωικά μοντέλα λοίμωξης.

Για την ταζομπακτάμη ο δείκτης PD που σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα καθορίστηκε να είναι το ποσοστό του διαστήματος της δόσης κατά τη διάρκεια του οποίου η συγκέντρωση της ταζομπακτάμης στο πλάσμα υπερβαίνει το ελάχιστο όριο (% T > ελάχιστου ορίου). Ο χρόνος που υπερβαίνει το ελάχιστο όριο της συγκέντρωσης έχει προσδιοριστεί ως η παράμετρος που προβλέπει καλύτερα την αποτελεσματικότητα της ταζομπακτάμης σε *in vitro* και *in vivo* μη κλινικά μοντέλα.

## Όρια δοκιμασίας της ευαισθησίας

Τα όρια της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης όπως καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμασίας της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), είναι ως ακολούθως:

Παθογόνο	Είδος λοίμωξης	Ελάχιστες Ανασταλτικές Συγκεντρώσεις (mg/l)	
		Ευαίσθητο	Ανθεκτικό
Εντεροβακτήρια	Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις* Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος* Οξεία πυελονεφρίτιδα* Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις* Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος* Οξεία πυελονεφρίτιδα* Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα**	≤ 0,5	> 0,5

\*Με βάση 1 g κεφτολοζάνης / 0.5 g ταζομπακτάμης ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες.

\*\*Με βάση 2 g κεφτολοζάνης / 1 g ταζομπακτάμης ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες έναντι των παθογόνων που αναφέρονται κάτω από κάθε ένδειξη και ήταν *in vitro* ευαίσθητα στο Zerbaxa:

#### **Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**

##### Gram-αρνητικά βακτήρια

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Gram-θετικά βακτήρια

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### **Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας**

##### Gram-αρνητικά βακτήρια

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*

### **Ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα**

#### Gram-αρνητικά βακτήρια

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

Η κλινική αποτελεσματικότητα έναντι των παρακάτω παθογόνων δεν έχει τεκμηριωθεί αν και *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι θα ήταν ευαίσθητοι στο Zerbaxa επί απουσίας επίκτητων μηχανισμών αντοχής:

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

*In vitro* δεδομένα δείχνουν ότι τα παρακάτω είδη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη:

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Zerbaxa αξιολογήθηκε σε δύο τυφλές, τυχαιοποιημένες, ενεργά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς από την γέννηση (ορίζεται ως ηλικία κύησης > 32 εβδομάδων και  $\geq 7$  ημερών μετά τον τοκετό) έως κάτω των 18 ετών, στην μία σε ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη), και στην άλλη σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και οξεία πυελονεφρίτιδα. Τα πρωτεύοντα σημεία σε αυτές τις μελέτες ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, ενώ η αποτελεσματικότητα ήταν ένα δευτερεύον περιγραφικό καταληκτικό σημείο. Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Bedside Schwartz) εξαιρέθηκαν από αυτές τις κλινικές δοκιμές. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις είναι πολύ περιορισμένα (ένας ασθενής στο σκέλος του Zerbaxa). Το ποσοστό κλινικής ίασης στο TOC (MITT) ήταν 80,0 % (56/70) για το Zerbaxa συγκριτικά με 100,0 % (21/21) για την μεροπενέμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Το ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης στο TOC (mMITT) ήταν 84,5 % (60/71) για το Zerbaxa συγκριτικά με 87,5 % (21/24) για τη μεροπενέμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zerbaxa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονίας του αναπνευστήρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η  $C_{max}$  και η AUC της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης αυξάνονται περίπου σε αναλογία με τη δόση εντός του εύρους εφάπαξ δόσης της κεφτολοζάνης των 250 mg έως 3 g και του εύρους εφάπαξ δόσης της ταζομπακτάμης των 500 mg έως 1,5 g. Δεν παρατηρείται αξιόλογη συσσώρευση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης μετά από πολλαπλές IV εγχύσεις διάρκειας 1 ώρας του 1 g / 0,5 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ή 2 g / 1 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης που χορηγείται κάθε 8 ώρες για έως και 10 ημέρες σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ( $t_{1/2}$ ) της κεφτολοζάνης ή της ταζομπακτάμης είναι ανεξάρτητος από τη δόση.

### Κατανομή

Η δέσμευση της κεφτολοζάνης και της ταζομπακτάμης στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 16% έως 21% και 30%, αντίστοιχα). Ο μέσος (συντελεστής διακύμανσης ΣΔ%) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε υγιείς ενήλικες άνδρες ( $n = 51$ ) μετά από εφάπαξ IV δόση του 1 g / 0,5 g ήταν 13,5 l (21%) και 18,2 l (25%), για την κεφτολοζάνη και την ταζομπακτάμη, αντίστοιχα, παρόμοιος με τον εξωκυττάριο όγκο υγρών.

Μετά από 1 ώρα ενδοφλέβιας έγχυσης 2 g/1 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης ή προσαρμοσμένη με βάση τη νεφρική λειτουργία κάθε 8 ώρες σε ενήλικες ασθενείς σε αναπνευστήρα με επιβεβαιωμένη ή πιθανολογούμενη πνευμονία ( $N = 22$ ), οι συγκεντρώσεις της κεφτολοζάνης και της ταζομπακτάμης στο επιθηλιακό υγρό του πνεύμονα ήταν μεγαλύτερες από 8 mcg/ml και 1 mcg/ml, αντίστοιχα, πάνω από 100% του χρονικού διαστήματος δοσολογίας. Οι μέσες τιμές ποσοστών AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) της κεφτολοζάνης και ταζομπακτάμης στο πλάσμα στο επιθήλιο του πνεύμονα ήταν περίπου 50% και 62%, αντίστοιχα και είναι παρόμοιες με εκείνες σε υγιή ενήλικα άτομα (περίπου 61% και 63%, αντίστοιχα) που λάμβαναν 1 g/0,5 g κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη.

### Βιομετασχηματισμός

Η κεφτολοζάνη αποβάλλεται στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία και έτσι δεν φαίνεται να μεταβολίζεται σε αξιόλογο βαθμό. Ο δακτύλιος β-λακτάμης της ταζομπακτάμης υδρολύεται για να σχηματιστεί ο φαρμακολογικά ανενεργός, μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης.

### Αποβολή

Η κεφτολοζάνη, η ταζομπακτάμη και ο μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης αποβάλλονται από τους νεφρούς. Μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ IV δόσης του 1 g / 0,5 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε υγιείς ενήλικες άνδρες, περισσότερο από το 95% της κεφτολοζάνης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία. Περισσότερο από το 80% της ταζομπακτάμης απεκκρίθηκε ως μητρική ένωση με την υπόλοιπη ποσότητα να απεκκρίνεται ως μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης. Μετά από εφάπαξ δόση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, η νεφρική κάθαρση της κεφτολοζάνης (3,41 – 6,69 l/h) ήταν παρόμοια με την κάθαρση στο πλάσμα (4,10 - 6,73 l/h) και παρόμοια με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης για το αδέσμευτο κλάσμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κεφτολοζάνη αποβάλλεται από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης.

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής της κεφτολοζάνης και της ταζομπακτάμης σε υγιείς ενήλικες είναι περίπου 3 ώρες και 1 ώρα, αντίστοιχα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η  $C_{max}$  και η AUC της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης αυξάνονται αναλογικά με τη δόση. Τα επίπεδα της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης στο πλάσμα δεν αυξάνονται αισθητά μετά από πολλαπλές IV εγχύσεις έως και 2,0 g / 1,0 g που χορηγούνται κάθε 8 ώρες για έως και 10 ημέρες σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ( $t_{1/2}$ ) της κεφτολοζάνης είναι ανεξάρτητος από τη δόση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη και ο μεταβολίτης M1 της ταζομπακτάμης αποβάλλονται μέσω των νεφρών.

Η γεωμετρική μέση AUC κανονικοποιημένη ως προς τη δόση της κεφτολοζάνης αυξήθηκε έως και 1,26 φορές, 2,5 φορές και 5 φορές σε ενήλικες με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αντίστοιχη γεωμετρική μέση AUC κανονικοποιημένη ως προς τη δόση της ταζομπακτάμης αυξήθηκε περίπου έως και 1,3 φορές, 2 και 4 φορές. Για να διατηρηθούν παρόμοιες συστηματικές εκθέσεις με εκείνες της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ενήλικες με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, περίπου τα δύο τρίτα της χορηγούμενης δόσης κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, ή επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας) είναι μια εφάπαξ δόση εφόδου των 500 mg / 250 mg κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης των 100 mg / 50 mg κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης που χορηγείται κάθε 8 ώρες για το υπόλοιπο της περιόδου θεραπείας. Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα, είναι μια εφάπαξ δόση εφόδου των 1,5 g / 0,75 mg κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης των 300 mg / 150 mg κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης που χορηγείται κάθε 8 ώρες για το υπόλοιπο της περιόδου θεραπείας. Με αιμοκάθαρση, η δόση θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Επανζημένη νεφρική κάθαρση*

Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας 2 g/1 g κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε βαρέως πάσχοντες ενήλικες με CrCL μεγαλύτερη ή ίση με 180 ml/min (N = 10), οι μέσες τιμές του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της κεφτολοζάνης και ταζομπακτάμης ήταν 2,6 ώρες και 1,5 ώρες, αντίστοιχα. Οι ελεύθερες συγκεντρώσεις της κεφτολοζάνης στο πλάσμα ήταν μεγαλύτερες από 8 mcg/mL πάνω από 70% μιας περιόδου 8 ωρών. Οι ελεύθερες συγκεντρώσεις ταζομπακτάμης ήταν μεγαλύτερες από 1 mcg/ml πάνω από 60% μιας περιόδου 8 ωρών. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε ενήλικες με ενδονοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας του αναπνευστήρα, με επανζημένη νεφρική κάθαρση.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Καθώς η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό, η συστηματική κάθαρση της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης δεν αναμένεται να επηρεάζεται από την ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηλικιωμένοι*

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση σε σχέση με την ηλικία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης με βάση μόνο την ηλικία.

### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

Για συστάσεις περί δόσης του Zetbaxa σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας, ανατρέξτε στον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2.

Η φαρμακοκινητική της κεφτολοζάνης και ταζομπακτάμης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας κάτω των 18 ετών) εκτιμήθηκαν σε μία Φάσης 1 μελέτη (επί αποδεδειγμένης ή επί υποψίας gram-αρνητικής λοίμωξης) και σε δύο Φάσης 2 μελέτες (σε επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και σε επιπλεγμένες



λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας). Τα δεδομένα από αυτές τις τρεις μελέτες ενώθηκαν και διεξάχθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση ώστε να εκτιμηθούν η παιδιατρική AUC και η  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση και επίσης να γίνουν προσομοιώσεις ώστε να αξιολογηθεί η PK/PD πιθανότητα επίτευξης στόχου (PTA).

Η μεμονωμένη AUC και  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση για την κεφτολοζάνη και την ταζομπακτάμη, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ή επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ήταν γενικά παρόμοιες με των ενηλίκων. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την χρήση της κεφτολοζάνης και της ταζομπακτάμης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς βασίστηκαν σε προσομοιώσεις που διεξάχθηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά μοντέλα, και αναμένονται μη κλινικά σχετικές διαφορές στην AUC και την  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών κάτω των 2 ετών και των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων.

Υπήρχαν ανεπαρκή κλινικά φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ή επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού ώστε να συστηθεί ένα δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Φύλο*

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην AUC για την κεφτολοζάνη και την ταζομπακτάμη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

#### *Εθνικότητα*

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην AUC της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης σε Καυκάσιους σε σύγκριση με άλλες εθνικότητες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης με βάση τη φυλή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ενήλικα και νεαρά ζώα, ή γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη.

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, δείχνοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες: η κεφτολοζάνη που χορηγήθηκε σε επίμυες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού συσχετίστηκε με μείωση στην αντίδραση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα σε αρσενικά νεογνά 60<sup>ης</sup> ημέρας μετά τον τοκετό (PND) σε μητρικές δόσεις των 300 και 1.000 mg/kg/ημέρα. Μια δόση των 300 mg/kg/ημέρα σε επίμυες συσχετίστηκε με μια τιμή έκθεσης της κεφτολοζάνης στο πλάσμα (AUC) χαμηλότερη από την τιμή AUC της κεφτολοζάνης στο πλάσμα στην μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη θεραπευτική δόση των 2 γραμμαρίων ανά 8 ώρες.

Η περι/μεταγεννητική ανάπτυξη παρουσίασε βλάβες (μειωμένο βάρος νεογνών, αύξηση νεκρών εμβρύων, αύξηση στη θνησιμότητα νεογνών) ταυτόχρονα με μητρική τοξικότητα μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ταζομπακτάμης σε επίμυες.

## Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων έχουν καταδείξει πως ένα από τα δραστικά συστατικά, η κεφτολοζάνη, μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για τους οργανισμούς επιφανειακών υδάτων (βλ. παράγραφο 6.6).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο  
Αργινίνη  
Κιτρικό οξύ, άνυδρο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση και αραίωση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει καταδειχθεί κατά τη χρήση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 4 ημέρες, στους 2 έως 8°C. Το φαρμακευτικό προϊόν είναι φωτοευαίσθητο και θα πρέπει να προστατεύεται από το φως όταν δε φυλάσσεται στο αρχικό κουτί.

Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δε θα είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο των 20 ml (διαφανές γυαλί Τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και σφράγισμα με αποσπώμενο καπάκι.  
Μέγεθος συσκευασίας των 10 φιαλιδίων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε φιαλίδιο είναι για μία και μόνο χρήση.

Άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται κατά την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης.

## Προετοιμασία των δόσεων

Γίνεται ανασύσταση της κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για κάθε φιαλίδιο με 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) για ένεση ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται ελαφρά για να γίνει διάλυση της κόνεως. Ο τελικός όγκος είναι περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο. Η προκύπτουσα συγκέντρωση είναι περίπου 132 mg/ml (88 mg/ml κεφτολοζάνης και 44 mg/ml ταζομπακτάμης) ανά φιαλίδιο.

**ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΘΕΝ ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΝΕΣΗ.**

Το Zerbaxa διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Βλ. παράγραφο 4.2 για τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για το Zerbaxa με βάση την ένδειξη και τη νεφρική λειτουργία. Η προετοιμασία της κάθε δόσης φαίνεται παρακάτω.

Οδηγίες για την προετοιμασία των δόσεων ενηλίκων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ:

Για την προετοιμασία της δόσης των 2 g κεφτολοζάνης/ 1 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε ολόκληρο το περιεχόμενο από δύο ανασυσταθέντα φιαλίδια (περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο) χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για την προετοιμασία της δόσης των 1,5 g κεφτολοζάνης/ 0,75 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε ολόκληρο το περιεχόμενο του ανασυσταθέντος φιαλιδίου (περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο) και 5,7 ml από ένα δεύτερο ανασυσταθέν φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης του 1 g κεφτολοζάνης / 0,5 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε ολόκληρο το περιεχόμενο (περίπου 11,4 ml) του ανασυσταθέντος φιαλιδίου χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 500 mg κεφτολοζάνης / 250 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 5,7 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 300 mg κεφτολοζάνης/ 150 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 3,5 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 250 mg κεφτολοζάνης/ 125 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 2,9 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 100 mg κεφτολοζάνης / 50 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 1,2 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Οδηγίες για την προετοιμασία των παιδιατρικών δόσεων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ:

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Η ακόλουθη διαδικασία περιγράφει τα βήματα προετοιμασίας 100ml αποθεματικού διαλύματος με μία τελική συγκέντρωση των 10 mg/ml κεφτολοζάνης/ 5 mg/ml ταζομπακτάμης. Ο όγκος αυτού του αποθεματικού διαλύματος που θα χορηγηθεί στον παιδιατρικό ασθενή θα βασιστεί στους υπολογισμούς της κατάλληλης δόσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2). Αναλυτικά βήματα και υπολογισμοί παρέχονται.

1. Προετοιμασία του αποθεματικού διαλύματος (100 ml των 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης): Αποσύρτε το συνολικό περιεχόμενο (περίπου 11,4 ml) του ανασυσταμένου φιαλιδίου χρησιμοποιώντας μία σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 89 ml 0,9 % χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικός ορός) ή 5 % γλυκόζης για ένεση.
2. Προετοιμασία του απαιτούμενου όγκου αποθεματικού διαλύματος προς έγχυση:
  - α. Υπολογίστε την απαιτούμενη ποσότητα Zerbaxa (σε mg) ώστε να παρέχετε την απαιτούμενη δόση στον παιδιατρικό ασθενή. Βασιζόμενοι σε αυτή την δόση σε mg, υπολογίστε τον κατάλληλο όγκο του αποθεματικού διαλύματος 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης προς χορήγηση. Ανατρέξτε στον Πίνακα 5 παρακάτω για να επιβεβαιώσετε τους υπολογισμούς. Σημειώστε ότι ο πίνακας ΔΕΝ περιλαμβάνει όλες τις πιθανές υπολογισμένες δόσεις αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου ώστε να επιβεβαιωθεί ο υπολογισμός.
  - β. Μεταφέρετε έναν κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του αποθεματικού διαλύματος σε έναν επαρκή σε μέγεθος σάκο έγχυσης ή σε μία σύριγγα έγχυσης. Οι τιμές που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 είναι κατά προσέγγιση, και μπορεί να χρειάζεται να γίνουν στρογγυλοποιήσεις προς το πλησιέστερο σημείο διαβάθμισης μιας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους για μικρότερους όγκους.

**Πίνακας 5: Προετοιμασία Zerbaxa για παιδιατρικούς ασθενείς (από την γέννηση\* έως κάτω των 18 ετών) από το αποθεματικό διάλυμα των 100 ml του 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης**

Δόση Zerbaxa (mg/kg)	Σωματικό βάρος (kg)	Υπολογισμένη ποσότητα κεφτολοζάνης(mg)	Υπολογισμένη ποσότητα ταζομπακτάμης (mg)	Όγκος αποθεματικού διαλύματος για χορήγηση στον ασθενή (ml)
20 mg/kg κεφτολοζάνης / 10 mg/kg ταζομπακτάμης**	50 και μεγαλύτερο	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

\*Ορίζεται ως ηλικία κύησης > 32 εβδομάδων και  $\geq 7$  ημερών μετά τον τοκετό.

\*\*Παιδιά με σωματικό βάρος > 50 kg και με eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν την μέγιστη δόση του 1 g κεφτολοζάνης / 0,5 g ταζομπακτάμης.

Ένα από τα δραστικά συστατικά, η κεφτολοζάνη, μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις εάν φθάσει στο υδάτινο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3). Μην απορρίπτετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα μέσω λυμάτων. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Τα μέτρα αυτά θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1032/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2015  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Απριλίου 2020

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΜΜ/ΥΥΥΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
κεφτολοζάνη / ταζομπακτάμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει θεϊκή κεφτολοζάνη ισοδύναμη με 1 g κεφτολοζάνης και νατριούχο  
ταζομπακτάμη ισοδύναμη με 0,5 g ταζομπακτάμης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο χλωριούχο, αργινίνη, κιτρικό οξύ άνυδρο

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
10 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1032/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα  
κεφτολοζάνη / ταζομπακτάμη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Zerbaxa 1 g / 0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
κεφτολοζάνη / ταζομπακτάμη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zerbaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zerbaxa
3. Πώς να πάρετε το Zerbaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zerbaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Zerbaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Zerbaxa είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός εύρους βακτηριακών λοιμώξεων. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- κεφτολοζάνη, ένα αντιβιοτικό το οποίο ανήκει στην ομάδα των «κεφαλοσπορινών» και μπορεί να εξουδετερώσει συγκεκριμένα βακτήρια τα οποία μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη,
- ταζομπακτάμη, η οποία αναστέλλει τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων τα οποία ονομάζονται β - λακταμάσες. Αυτά τα ένζυμα κάνουν τα βακτήρια ανθεκτικά στην κεφτολοζάνη διασπώντας το αντιβιοτικό προτού να μπορέσει να δράσει. Αναστέλοντας τη δράση τους, η ταζομπακτάμη κάνει την κεφτολοζάνη πιο αποτελεσματική στην εξουδετέρωση των βακτηρίων.

Το Zerbaxa χρησιμοποιείται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων στο εσωτερικό της κοιλιάς, και των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος.

Το Zerbaxa επίσης χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία μίας λοίμωξης στους πνεύμονες που ονομάζεται «πνευμονία».

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zerbaxa

#### Μην πάρετε το Zerbaxa

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κεφτολοζάνη, την ταζομπακτάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε φάρμακα που είναι γνωστά ως «κεφαλοσπορίνες».
- εάν είχατε σοβαρή αλλεργική αντίδραση (πχ., σοβαρή απολέπιση δέρματος, πρήξιμο του προσώπου, των χεριών, των ποδιών, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, ή δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή) σε άλλα συγκεκριμένα αντιβιοτικά (πχ., πενικιλίνες ή καρβαπενέμες).

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zerbaxa εάν γνωρίζετε ότι είστε ή έχετε υπάρξει στο παρελθόν αλλεργικοί στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ή άλλα αντιβιοτικά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν αναπτύξετε διάρροια ενώ παίρνετε το Zerbaxa.

Λοιμώξεις οι οποίες προκαλούνται από βακτήρια τα οποία δεν είναι ευαίσθητα στο Zerbaxa ή που προκαλούνται από μύκητες μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zerbaxa. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε και άλλη λοίμωξη.

Η θεραπεία με Zerbaxa μερικές φορές προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων τα οποία αντιδρούν με τα ερυθρά αιμοσφαίριά σας. Εάν ενημερωθείτε ότι έχετε μη φυσιολογική αιματολογική εξέταση (ονομάζεται δοκιμασία Coombs) ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει Zerbaxa.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της πνευμονίας, διότι δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα για τη θεραπεία αυτής της λοίμωξης.

### **Άλλα φάρμακα και Zerbaxa**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την κεφτολοζάνη και την ταζομπακτάμη. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Προβενεσίδη (ένα φάρμακο για την ουρική αρθρίτιδα). Αυτή μπορεί να αυξήσει τον χρόνο που χρειάζεται για να απομακρυνθεί η ταζομπακτάμη από τον οργανισμό σας.

### **Κόση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει εάν θα πρέπει να πάρετε το Zerbaxa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν θηλάζετε, ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει εάν θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή να διακόψετε ή να αποφύγετε τη θεραπεία με Zerbaxa, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Zerbaxa μπορεί να προκαλέσει ζάλη, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Zerbaxa περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 230 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 11,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα. Το ανασυσταθέν με 10 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου (φυσιολογικού ορού) για ένεση φιαλίδιο περιέχει 265 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 13,3% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς να πάρετε το Zerbaxa**

Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας χορηγήσει αυτό το φάρμακο σε μία από τις φλέβες σας μέσω έγχυσης (ενστάλαξη) που διαρκεί μία ώρα. Η χορηγούμενη σε σας δόση του φαρμάκου εξαρτάται από το εάν έχετε ή όχι νεφρικά προβλήματα.

Η δόση εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε, πού είναι η λοίμωξη στο σώμα σας και πόσο σοβαρή είναι η λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη δόση που χρειάζεστε.

### **Χρήση σε ενήλικες**

Η συνιστώμενη δόση του Zerbaxa είναι 1 g κεφτολοζάνης και 0,5 g ταζομπακτάμης ή 2 g κεφτολοζάνης και 1 g ταζομπακτάμης κάθε 8 ώρες, που χορηγείται σε μία από τις φλέβες σας (απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος).

Η θεραπεία με Zerbaxa συνήθως διαρκεί μεταξύ 4 και 14 ημερών, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της λοίμωξης, και τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Η συνιστώμενη δόση του Zerbaxa είναι 20 mg/kg κεφτολοζάνης και 10 mg/kg ταζομπακτάμης κάθε 8 ώρες, που χορηγείται σε μία από τις φλέβες σας (απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος). Η δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 1 g κεφτολοζάνης και 0,5 g ταζομπακτάμης.

Η θεραπεία με Zerbaxa συνήθως διαρκεί μεταξύ 5 και 14 ημερών, ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη θέση της λοίμωξης και τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

### **Ασθενείς με νεφρικά προβλήματα**

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του Zerbaxa ή τη συχνότητα χορήγησης του Zerbaxa σε εσάς. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θελήσει να εξετάσει το αίμα σας για να βεβαιωθεί ότι παίρνετε τη σωστή δόση, ειδικά εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο για μεγάλο χρονικό διάστημα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zerbaxa από την κανονική**

Καθώς αυτό το προϊόν χορηγείται από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας, είναι πολύ απίθανο να σας χορηγηθεί μεγάλη δόση Zerbaxa. Ωστόσο, εάν έχετε οποιεσδήποτε ανησυχίες θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zerbaxa**

Εάν νομίζετε ότι δεν σας έχει χορηγηθεί μια δόση Zerbaxa, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή άλλο επαγγελματία υγείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα καθώς μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

- Ξαφνικό οίδημα των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας σας. Σοβαρό εξάνθημα και, δυσκολίες στην κατάποση ή την αναπνοή. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλαξία) και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή σας.
- Διάρροια η οποία γίνεται σοβαρή ή δε σταματάει ή κόπρανα που περιέχουν αίμα ή βλέννα κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zerbaxa. Σε αυτή την περίπτωση δε θα πρέπει να πάρετε φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν τη λειτουργία του εντέρου.

### **Ενήλικες που έλαβαν θεραπεία για επιλεγμένες λοιμώξεις, ενδοκοιλιακές και λοιμώξεις νεφρικού και ουροποιητικού συστήματος**

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):**

Πονοκέφαλος, στομαχόπονος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (από αιματολογικές εξετάσεις), εξάνθημα, πυρετός (υψηλή θερμοκρασία), μείωση της αρτηριακής πίεσης, μείωση του καλίου (από αιματολογικές εξετάσεις), αύξηση



στον αριθμό συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος γνωστά ως αιμοπετάλια, ζάλη, άγχος, δυσκολία στον ύπνο, αντιδράσεις στη θέση έγχυσης

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):**

Φλεγμονή του παχέος εντέρου που οφείλεται στο βακτήριο *C. Difficile*, φλεγμονή του στομάχου, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, υπερβολικά αέρια στο στομάχι ή το έντερο, απόφραξη του εντέρου, μυκητιασική λοίμωξη στόματος (στοματίτιδα), λοίμωξη από ζυμομύκητες των γυναικείων γεννητικών οργάνων, μυκητιασική ουρολοίμωξη, αύξηση (από αιματολογικές εξετάσεις) των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης), μείωση στα επίπεδα μαγνησίου (από αιματολογικές εξετάσεις), μείωση στα επίπεδα φωσφόρου (από αιματολογικές εξετάσεις), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (εγκεφαλικό που προκαλείται από μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο), ερεθισμός ή φλεγμονή της φλέβας στο σημείο ένεσης, φλεβική θρόμβωση (θρόμβος σε μία φλέβα), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, κολπική μαρμαρυγή (γρήγορος ή ακανόνιστος χτύπος της καρδιάς), ταχυκαρδία, στηθάγχη (θωρακικό άλγος ή αίσθημα σύσφιξης, πίεσης ή βάρους στο θώρακα), εξάνθημα με κνησμό ή οιδήματα στο δέρμα, κνίδωση, δοκιμασία Coombs θετική (αιματολογική εξέταση που ανιχνεύει αντισώματα που μπορεί να δρουν ενάντια στα ερυθρά αιμοσφαίρια σας), προβλήματα στα νεφρά, νόσος των νεφρών, δυσκολία στην αναπνοή

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία για επιπλεγμένες λοιμώξεις στο εσωτερικό της κοιλίας, και των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):**

Αυξημένη όρεξη, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αλλοιωμένη γεύση

Ενήλικες που έλαβαν θεραπεία για λοίμωξη των πνευμόνων που ονομάζεται "πνευμονία"

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

Φλεγμονή του παχέος εντέρου λόγω των βακτηρίων *C. difficile*, διάρροια, έμετος, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (από αιματολογικές εξετάσεις)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

Λοίμωξη λόγω βακτηρίων *C. difficile*, *C. difficile* δοκιμή θετική (από το τεστ κοπράνων), δοκιμασία Coombs θετική (για εξέταση αίματος που αναζητά αντισώματα που μπορεί να δρουν ενάντια στα ερυθρά αιμοσφαίρια σας)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Zerboxa**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστά φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zerbaxa**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η κεφτολοζάνη και η ταζομπακτάμη.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει θειική κεφτολοζάνη ισοδύναμη με 1 g κεφτολοζάνης και νατριούχο ταζομπακτάμη ισοδύναμη με 0,5 g ταζομπακτάμης. Για δόσεις πάνω από 1 g κεφτολοζάνης και 0,5g ταζομπακτάμης, χρησιμοποιούνται 2 φιαλίδια.
- Τα άλλα έκδοχα είναι νάτριο χλωριούχο, αργινίνη και κιτρικό οξύ, άνυδρο.

### **Εμφάνιση του Zerbaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Zerbaxa είναι μια λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για σκεύασμα) που παρέχεται σε φιαλίδιο.

Το Zerbaxa διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 20 ml με πώμα εισχώρησης (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και σφράγισμα με αποσπώμενο καπάκι.

Μέγεθος συσκευασίας των 10 φιαλιδίων.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_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  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@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  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας / ΕΕΕΕ}.**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### Προετοιμασία των διαλυμάτων

Κάθε φιαλίδιο είναι για εφάπαξ δόση μόνο.

Άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται κατά την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης.

### Προετοιμασία των δόσεων

Γίνεται ανασύσταση της κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για κάθε φιαλίδιο με 10 ml ύδατος για ενέσιμα ή 9 mg/ml χλωριούχο νάτριο (0,9%) για ένεση ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση το φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί ελαφρά ώστε να διαλυθεί η κόνις. Ο τελικός όγκος είναι περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο. Η προκύπτουσα συγκέντρωση είναι περίπου 132 mg/ml (88 mg/ml κεφτολοζάνης και 44 mg/ml ταζομπακτάμης) ανά φιαλίδιο.

**ΠΡΟΣΟΧΗ: ΤΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΘΕΝ ΔΙΑΛΥΜΑ ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΑΜΕΣΗ ΕΝΕΣΗ.**

Το Zerbaxa διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Διακυμάνσεις του χρώματος εντός αυτού του εύρους δεν επηρεάζουν τη δραστηριότητα του προϊόντος.

Μετά την ανασύσταση και την διάλυση, η χημική και φυσική σταθερότητα σε χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 4 ημέρες στους 2 έως 8 °C. Το φαρμακευτικό προϊόν είναι φωτοευαίσθητο και θα πρέπει να προστατεύεται από το φως όταν δεν φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

Βλέπε παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για το Zerbaxa με βάση την ένδειξη και τη νεφρική λειτουργία. Η προετοιμασία για κάθε δόση εμφανίζεται παρακάτω.

Οδηγίες για την προετοιμασία των δόσεων ενηλίκων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ:

Για προετοιμασία της δόσης των 2 g κεφτολοζάνης / 1 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε όλο το περιεχόμενο από δύο ανασυσταθέντα φιαλίδια (περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο) χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 1,5 g κεφτολοζάνης / 0,75 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε όλο το περιεχόμενο από ένα ανασυσταθέν φιαλίδιο (περίπου 11,4 ml ανά φιαλίδιο) και 5,7 ml από ένα

δεύτερο ανασυσταθέν φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μία σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης του 1 g κεφτολοζάνης / 0,5 g ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε ολόκληρο το περιεχόμενο (περίπου 11,4 ml) του ανασυσταθέντος φιαλιδίου χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 500 mg κεφτολοζάνης / 250 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 5,7 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 300 mg κεφτολοζάνης / 150 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 3,5 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 250 mg κεφτολοζάνης / 125 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 2,9 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Για προετοιμασία της δόσης των 100 mg κεφτολοζάνης / 50 mg ταζομπακτάμης: Αφαιρέστε 1,2 ml του περιεχομένου του ανασυσταθέντος φιαλιδίου και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml 0,9% χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικό ορό) ή ενέσιμη γλυκόζη 5%.

Οδηγίες για την προετοιμασία των παιδιατρικών δόσεων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ:

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Η ακόλουθη διαδικασία περιγράφει τα βήματα προετοιμασίας 100ml αποθεματικού διαλύματος με μία τελική συγκέντρωση των 10 mg/ml κεφτολοζάνης/ 5 mg/ml ταζομπακτάμης. Ο όγκος αυτού του αποθεματικού διαλύματος που θα χορηγηθεί στον παιδιατρικό ασθενή θα βασιστεί στους υπολογισμούς της κατάλληλης δόσης με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2). Αναλυτικά βήματα και υπολογισμοί παρέχονται.

1. Προετοιμασία του αποθεματικού διαλύματος (100 ml των 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης): Αποσύρετε το συνολικό περιεχόμενο (περίπου 11,4 ml) του ανασυσταμένου φιαλιδίου χρησιμοποιώντας μία σύριγγα και προσθέστε το σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 89 ml 0,9 % χλωριούχου νατρίου για ένεση (φυσιολογικός ορός) ή 5 % γλυκόζης για ένεση.
2. Προετοιμασία του απαιτούμενου όγκου αποθεματικού διαλύματος προς έγχυση:
  - α. Υπολογίστε την απαιτούμενη ποσότητα Zerbaxa (σε mg) ώστε να παρέχετε την απαιτούμενη δόση στον παιδιατρικό ασθενή. Βασιζόμενοι σε αυτή την δόση σε mg, υπολογίστε τον κατάλληλο όγκο του αποθεματικού διαλύματος 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης προς χορήγηση. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω για να επιβεβαιώσετε τους υπολογισμούς. Σημειώστε ότι ο πίνακας ΔΕΝ περιλαμβάνει όλες τις πιθανές υπολογισμένες δόσεις αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου ώστε να επιβεβαιωθεί ο υπολογισμός.
  - β. Μεταφέρετε έναν κατάλληλο υπολογισμένο όγκο του αποθεματικού διαλύματος σε έναν επαρκή σε μέγεθος σάκο έγχυσης ή σε μία σύριγγα έγχυσης. Οι τιμές που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 είναι κατά προσέγγιση, και μπορεί να χρειάζεται να γίνουν στρογγυλοποιήσεις προς το πλησιέστερο σημείο διαβάθμισης μιας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους για μικρότερους όγκους.

**Πίνακας 1: Προετοιμασία Zerbaxa για παιδιατρικούς ασθενείς (από την γέννηση\* έως κάτω των 18 ετών) από το αποθεματικό διάλυμα των 100 ml του 10 mg/ml κεφτολοζάνης / 5 mg/ml ταζομπακτάμης**

Δόση Zerbaxa (mg/kg)	Σωματικό βάρος (kg)	Υπολογισμένη ποσότητα κεφτολοζάνης(mg)	Υπολογισμένη ποσότητα ταζομπακτάμης (mg)	Όγκος αποθεματικού διαλύματος για χορήγηση στον ασθενή (ml)
20 mg/kg κεφτολοζάνης / 10 mg/kg ταζομπακτάμης**	50 και μεγαλύτερο	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

\*Ορίζεται ως ηλικία κύησης > 32 εβδομάδων και  $\geq 7$  ημερών μετά τον τοκετό.

\*\*Παιδιά με σωματικό βάρος > 50 kg και με eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν την μέγιστη δόση του 1 g κεφτολοζάνης / 0,5 g ταζομπακτάμης.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι σε χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δε θα είναι για περισσότερο από 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός και αν η ανασύσταση/διάλυση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

**Ένα από τα δραστικά συστατικά, η κεφτολοζάνη, μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις εάν φθάσει στο υδάτινο περιβάλλον. Μην απορρίπτετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα μέσω λυμάτων. Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις. Τα μέτρα αυτά θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.**