

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zerbaxa 1 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g ceftolozana u obliku ceftolozansulfata i 0,5 g tazobaktama u obliku tazobaktamnatrija.

Nakon rekonstitucije s 10 ml otapala, ukupni volumen otopine u bočici je 11,4 ml, a sadrži 88 mg/ml ceftolozana i 44 mg/ml tazobaktama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 10 mmol (230 mg) natrija.

Kad se prašak rekonstituira s 10 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), bočica sadrži 11,5 mmol (265 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zerbaxa je indicirana za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- komplicirane intraabdominalne infekcije (vidjeti dio 4.4);
- akutni pijelonefritis;
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4).

Zerbaxa je indicirana i za liječenje sljedeće infekcije u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) (vidjeti dio 5.1):

- bolnička pneumonija (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*, VAP).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeni režim intravenskog doziranja u odraslih bolesnika s klirensom kreatinina > 50 ml/min prikazan je prema vrsti infekcije u tablici 1.

Tablica 1: Intravenska doza lijeka Zerbaxa prema vrsti infekcije u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) s klirensom kreatinina* > 50 ml/min

Vrsta infekcije	Doza	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirana intraabdominalna infekcija**	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama	svakih 8 sati	1 sat	4-14 dana
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava Akutni pijelonefritis	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama	svakih 8 sati	1 sat	7 dana
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom***	2 g ceftolozana/1 g tazobaktama	svakih 8 sati	1 sat	8-14 dana

*Klirens kreatinina procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule

**Primjenjuje se u kombinaciji s metronidazolom kad se sumnja na anaerobne patogene.

***Primjenjuje se u kombinaciji s antibakterijskim lijekom koji djeluje na Gram-pozitivne patogene kada je poznato ili kada se sumnja da pridonose infektivnom procesu.

Preporučeni režim intravenskog doziranja u pedijatrijskih bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) > 50 ml/min/1,73 m² prikazan je prema vrsti infekcije u tablici 2.

Tablica 2: Intravenska doza lijeka Zerbaxa prema vrsti infekcije u pedijatrijskih bolesnika (od rođenja* do < 18 godina) koji imaju eGFR > 50 ml/min/1,73 m²**

Vrsta infekcije	Doza	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirana intraabdominalna infekcija***	20 mg/kg ceftolozana/10 mg/kg tazobaktama do maksimalne doze od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama****	svakih 8 sati	1 sat	5-14 dana*****
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava Akutni pijelonefritis	20 mg/kg ceftolozana/10 mg/kg tazobaktama do maksimalne doze od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama****	svakih 8 sati	1 sat	7-14 dana*****

*Definirano kao gestacijska dob od > 32 tjedna i postnatalna dob od ≥ 7 dana.

**eGFR procijenjen na temelju pojednostavljene (engl. *bedside*) Schwartzove jednadžbe.

***Primjenjuje se u kombinaciji s metronidazolom kad se sumnja na anaerobne patogene.

****Kod djece tjelesne težine > 50 kg ne smije se premašiti maksimalna doza od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

*****Prikazano ukupno trajanje liječenja može uključivati intravensku primjenu lijeka Zerbaxa nakon koje slijedi odgovarajuća peroralna terapija.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od ≥ 65 godina)

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu samo na temelju dobi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina > 50 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

U odraslih bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i u odraslih bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, dozu treba prilagoditi kako je navedeno u tablici 3 (vidjeti dijelove 5.1 i 6.6).

Tablica 3: Preporučeni režimi intravenskog doziranja lijeka Zerbaxa u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) s klirensom kreatinina* ≤ 50 ml/min

Procijenjeni klirens kreatinina (ml/min)*	Komplicirane intraabdominalne infekcije, komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis**	Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom**
30 do 50	500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravenski svakih 8 sati	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama intravenski svakih 8 sati
15 do 29	250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama intravenski svakih 8 sati	500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravenski svakih 8 sati
Završni stadij bolesti bubrega uz hemodijalizu	Jedna udarna doza od 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama, nakon koje se, 8 sati kasnije, primjenjuje doza održavanja od 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama svakih 8 sati tijekom preostalog razdoblja liječenja (na dane hemodijalize, dozu treba primijeniti što je prije moguće nakon završetka hemodijalize)	Jedna udarna doza od 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama, nakon koje se, 8 sati kasnije, primjenjuje doza održavanja od 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama svakih 8 sati tijekom preostalog razdoblja liječenja (na dane hemodijalize, dozu treba primijeniti što je prije moguće nakon završetka hemodijalize)

*Klirens kreatinina procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

**Sve doze lijeka Zerbaxa primjenjuju se intravenski tijekom 1 sata i preporučene su za sve indikacije. Trajanje liječenja treba odrediti pridržavajući se preporuka iz tablice 1.

Nema dovoljno informacija da bi se preporučio režim doziranja za pedijatrijske bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ceftolozana/tazobaktama u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene za liječenje bolničke pneumonije (HAP), uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (VAP).

Način primjene

Zerbaxa se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 1 sata za sve doze.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

Vidjeti dio 6.6 za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Preosjetljivost na bilo koji cefalosporinski antibiotik;
- Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, jaka kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom (anafilaksija) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Ako tijekom liječenja ceftolozanom/tazobaktamom nastupi teška alergijska reakcija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Bolesnici koji u anamnezi imaju preosjetljivost na cefalosporine, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu biti preosjetljivi i na ceftolozan/tazobaktam.

Ceftolozan/tazobaktam je kontraindiciran u bolesnika koji u anamnezi imaju preosjetljivost na ceftolozan, tazobaktam ili cefalosporine (vidjeti dio 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam je kontraindiciran i u bolesnika s teškom preosjetljivošću (npr. anafilaktička reakcija, jaka kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme) (vidjeti dio 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju bilo koju drugu vrstu reakcije preosjetljivosti na peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike.

Učinak na funkciju bubrega

U odraslih bolesnika koji su primali ceftolozan/tazobaktam opaženo je smanjenje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu ceftolozana/tazobaktama treba prilagoditi na temelju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2, tablica 3).

U kliničkim ispitivanjima kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući i pijelonefritis, djelotvornost ceftolozana/tazobaktama bila je manja u odraslih bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega nego u onih s normalnom ili blago oštećenom funkcijom bubrega na početku ispitivanja.

Bolesnike u kojih se na početku liječenja utvrdi oštećenje funkcije bubrega potrebno je često nadzirati zbog bilo kojih promjena u funkciji bubrega tijekom liječenja, a dozu ceftolozana/tazobaktama treba prilagoditi prema potrebi.

Ograničenja kliničkih podataka

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni imunokompromitirani bolesnici, bolesnici s teškom neutropenijom ni bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi.

Komplicirane intraabdominalne infekcije

U ispitivanju provedenom u odraslih bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama, najčešća je dijagnoza bila perforacija apendiksa ili periapendikularni apsces (420/970 [43,3%] bolesnika); 137 od tih 420 bolesnika (32,6%) imalo je difuzni peritonitis na početku ispitivanja. Približno 82% svih bolesnika u ispitivanju imalo je rezultat < 10 bodova po APACHE II (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), a 2,3% ih je na početku ispitivanja imalo bakterijemiju. Među klinički ocjenjivim bolesnicima, stopa kliničkog izlječenja uz ceftolozan/tazobaktam iznosila je 95,9% u 293 bolesnika mlađih od 65 godina te 87,8% u 82 bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Podaci o kliničkoj djelotvornosti u odraslih bolesnika s kompliciranom infekcijom donjeg dijela mokraćnog sustava su ograničeni. U randomiziranom ispitivanju kontroliranom aktivnim lijekom,

18,2% (126/693) mikrobiološki ocjenjivih bolesnika imalo je kompliciranu infekciju donjeg dijela mokraćnog sustava, uključujući 60/126 bolesnika liječenih ceftolozanom/tazobaktamom. Jedan od tih 60 bolesnika je na početku ispitivanja imao bakterijemiju.

Dijareja povezana s *Clostridioides difficile*

S ceftolozanom/tazobaktamom prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika (vidjeti dio 4.8). Ove vrste infekcija mogu biti različite težine, u rasponu od blagih do životno opasnih. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika s dijarejom tijekom ili nakon primjene ceftolozana/tazobaktama. U takvim okolnostima potrebno je razmotriti prekid terapije ceftolozanom/tazobaktamom i primjenu potpornih mjera zajedno sa specifičnim liječenjem za *Clostridioides difficile*.

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena ceftolozana/tazobaktama može potaknuti pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama. Ako tijekom ili nakon liječenja nastupi superinfekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Ceftolozan/tazobaktam nije djelotvoran protiv bakterija koje proizvode enzime beta-laktamaze koje mogu razgraditi ceftolozan i koje tazobaktam ne inhibira (vidjeti dio 5.1).

Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (Coombsov test) i mogući rizik od hemolitičke anemije

Tijekom liječenja ceftolozanom/tazobaktamom može doći do razvoja pozitivnog rezultata direktnog antiglobulinskog testa (DAGT) (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima nije bilo znakova hemolize u bolesnika koji su tijekom liječenja razvili pozitivan rezultat na DAGT-u.

Sadržaj natrija

Ceftolozan/tazobaktam sadrži 230 mg natrija po bočici, što odgovara 11,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Sadržaj bočice rekonstituiran s 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (fiziološke otopine) za injekciju sadrži 265 mg natrija po bočici, što odgovara 13,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, ne očekuju se značajne interakcije lijekova između ceftolozana/tazobaktama i supstrata, inhibitora i induktora enzima citokroma P450 (CYP).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ceftolozan, tazobaktam i metabolit tazobaktama M1 nisu inhibirali CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 i nisu inducirali CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Ceftolozan i tazobaktam nisu bili supstrati za P-gp ili BCRP, a tazobaktam nije bio supstrat za OCT2, *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi. *In vitro* podaci pokazuju da ceftolozan nije inhibirao P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2-K *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi. *In vitro* podaci pokazuju da ni tazobaktam niti metabolit tazobaktama M1 ne inhibiraju P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ili BSEP transportere pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Tazobaktam je supstrat za OAT1 i OAT3. *In vitro*, tazobaktam je inhibirao humane transportere OAT1 i OAT3 uz IC₅₀ vrijednosti od 118 µg/ml za OAT1, odnosno 147 µg/ml za OAT3. Istovremena primjena ceftolozana/tazobaktama s furosemidom, supstratom OAT1 i OAT3, u kliničkom ispitivanju nije značajno povećala izloženost furosemidu u plazmi (omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti

iznosili su 0,83 za C_{max} i 0,87 za AUC). Međutim, djelatne tvari koje inhibiraju OAT1 ili OAT3 (npr. probenecid) mogu povisiti koncentracije tazobaktama u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ceftolozana/tazobaktama u trudnica. Tazobaktam prolazi kroz placentu. Nije poznato prolazi li ceftolozan kroz placentu.

Ispitivanja tazobaktama na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3) bez dokaza teratogenih učinaka. U ispitivanjima ceftolozana u miševa i štakora nije bilo dokaza reproduktivne toksičnosti ili teratogenosti. Primjena ceftolozana u štakora tijekom graviditeta i dojenja bila je povezana sa smanjenom reakcijom straha na zvučne podražaje 60. postnatalnog dana u muške mladunčadi (vidjeti dio 5.3).

Zerbaxa se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je očekivana korist veća od mogućih rizika za trudnicu i fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ceftolozan i tazobaktam u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti s dojenjem ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Zerbaxa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci ceftolozana i tazobaktama na plodnost u ljudi nisu ispitani. Ispitivanja plodnosti na štakorima pokazala su da nema učinka na plodnost i parenje nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili intravenske primjene ceftolozana (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zerbaxa može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Zerbaxa može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zerbaxa je ocijenjena u komparatorom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis) u odraslih bolesnika.

Najčešće nuspojave ($\geq 3\%$ u objedinjenim ispitivanjima faze 3 kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući i pijelonefritis) u bolesnika koji su primali lijek Zerbaxa bile su mučnina, glavobolja, konstipacija, dijareja i vrućica te su općenito bile blage ili umjereno teške.

Zerbaxa je ocijenjena u komparatorom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 u odraslih bolesnika s bolničkom pneumonijom, uključujući i pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$ u kliničkom ispitivanju faze 3 kod bolničke pneumonije, uključujući i pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom) u bolesnika koji su primali lijek Zerbaxa bile su dijareja, povišena vrijednost alanin aminotransferaze i povišena vrijednost aspartat aminotransferaze te su općenito bile blage ili umjereno teške.

Tablični popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Zerbaxa u odraslih ustanovljene su sljedeće nuspojave. Nuspojave su kategorizirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti određene su prema sljedećoj konvenciji: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Nuspojave ustanovljene tijekom kliničkih ispitivanja s ceftolozanom/tazobaktamom u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Infekcije i infestacije	kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> ²	kandidijaza uključujući orofaringealnu i vulvovaginalnu kandidijazu ¹ , kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , gljivične infekcije mokraćnog sustava ¹ , infekcije uzrokovane bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> ²
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitoza ¹	anemija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija ¹	hiperglikemija ¹ , hipomagnezijemija ¹ , hipofosfatemija ¹
Psihijatrijski poremećaji	nesanica ¹ , tjeskoba ¹	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ¹ , omaglica ¹	ishemijski moždani udar ¹
Srčani poremećaji		atrijska fibrilacija ¹ , tahikardija ¹ , angina pectoris ¹
Krvožilni poremećaji	hipotenzija ¹	flebitis ¹ , venska tromboza ¹
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja ¹
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ¹ , dijareja ³ , konstipacija ¹ , povraćanje ³ , bol u abdomenu ¹	gastritis ¹ , distenzija abdomena ¹ , dispepsija ¹ , flatulencija ¹ , paralički ileus ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ¹	urtikarija ¹
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje funkcije bubrega ¹ , zatajenje bubrega ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica ¹ , reakcije na mjestu primjene infuzije ¹	
Pretrage	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ³ , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ³ , povišene vrijednosti transaminaza ² , odstupanje u rezultatima testova funkcije jetre ² , povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi ² , povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze ²	pozitivan rezultat Coombsovog testa ³ , povišene vrijednosti gama-glutamilt transpeptidaze (GGT) u serumu ¹ , povišene vrijednosti alkalne fosfataze u serumu ¹ , pozitivni rezultati testova na bakterije iz roda <i>Clostridioides</i> ²

¹ Specifično za indikacije kompliciranih intraabdominalnih infekcija, akutnog pijelonefritisa i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava liječenih lijekom Zerbaxa (1 g/0,5 g intravenski svakih 8 sati) do 14 dana.

² Specifično za indikaciju bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom liječenu lijekom Zerbaxa (2 g/1 g intravenski svakih 8 sati) do 14 dana.

³ Primjenjivo na sve indikacije: komplicirane intraabdominalne infekcije, akutni pijelonefritis, komplicirane infekcije mokraćnog sustava i bolničku pneumoniju, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom.

Pedijatrijska populacija

Ocjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od < 18 godina temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz dvaju ispitivanja u kojima je 70 bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama i 100 bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava (uključujući akutni pijelonefritis) bilo liječeno lijekom Zerbaxa. Sigurnosni profil u tih 170 pedijatrijskih bolesnika u načelu je bio sličan onome opaženome u odrasloj populaciji s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama i kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava (uključujući akutni pijelonefritis). Opažene su tri dodatne nuspojave u populaciji pedijatrijskih bolesnika: neutropenija, povećan tek i disgeuzija (svaka s učestalošću "često"). Najčešće nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Zerbaxa ($\geq 2\%$ u objedinjenim ispitivanjima faze 2 u pedijatrijskih bolesnika) bile su dijareja, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze. Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika mlađih od 3 mjeseca s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama su ograničeni.

Opis odabranih nuspojava

Laboratorijske vrijednosti

Tijekom liječenja lijekom Zerbaxa rezultati direktnog Coombsovog testa mogu postati pozitivni. U kliničkim ispitivanjima kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava u odraslih, incidencija serokonverzije u pozitivni rezultat direktnog Coombsovog testa bila je 0,2% u bolesnika koji su primali lijek Zerbaxa i 0% u bolesnika koji su primali komparator. Incidencija serokonverzije u pozitivni rezultat direktnog Coombsovog testa bila je 31,2% u odraslih bolesnika koji su u kliničkom ispitivanju kod bolničke pneumonije, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, primali lijek Zerbaxa i 3,6% u odraslih bolesnika koji su primali meropenem. U kliničkom ispitivanju kod komplicirane intraabdominalne infekcije u pedijatrijskih bolesnika incidencija serokonverzije u pozitivni rezultat direktnog Coombsovog testa iznosila je 45,3% u bolesnika koji su primali lijek Zerbaxa i 33,3% u bolesnika koji su primali meropenem. U kliničkom ispitivanju kod komplicirane infekcije mokraćnog sustava u pedijatrijskih bolesnika incidencija serokonverzije u pozitivni rezultat direktnog Coombsovog testa iznosila je 29,7% u bolesnika koji su primali lijek Zerbaxa i 8,7% u bolesnika koji su primali meropenem. Ni u jednoj terapijskoj skupini u kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza hemolize u bolesnika u kojih je direktni Coombsov test postao pozitivan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem lijekom Zerbaxa. Najviša jednokratna doza lijeka Zerbaxa primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 3 g/1,5 g ceftolozana/tazobaktama i to kod zdravih dobrovoljaca.

U slučaju predoziranja, primjenu lijeka Zerbaxa treba prekinuti i uvesti opće potporno liječenje. Zerbaxa se može ukloniti hemodijalizom. Približno je 66% ceftolozana, 56% tazobaktama i 51% metabolita tazobaktama M1 bilo uklonjeno dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali cefalosporini i penemi, ATK oznaka: J01DI54.

Mehanizam djelovanja

Ceftolozan pripada cefalosporinskoj klasi antibiotika. Ceftolozan ostvaruje svoje baktericidno djelovanje vezanjem za važne proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBPs), što rezultira inhibicijom sinteze bakterijske stanične stijenke i posljedičnom smrću stanice.

Tazobaktam je beta-laktam strukturno sličan penicilinima. On je inhibitor mnogih beta-laktamaza molekularne klase A, uključujući enzime CTX-M, SHV i TEM. Vidjeti u nastavku.

Mehanizmi rezistencije

Mehanizmi bakterijske rezistencije na ceftolozan/tazobaktam uključuju:

- i. proizvodnju beta-laktamaza koje mogu hidrolizirati ceftolozan i koje ne inhibira tazobaktam (vidjeti u nastavku)
- ii. modifikaciju PBPs-ova.

Tazobaktam ne inhibira sve enzime klase A.

Nadalje, tazobaktam ne inhibira sljedeće vrste beta-laktamaza:

- i. AmpC enzime (koje proizvode Enterobacterales)
- ii. serinske karbapenemaze (npr. karbapenemaze bakterije *Klebsiella pneumoniae* [KPCs])
- iii. metalo-beta-laktamaze (npr. New Delhi metalo-beta-laktamazu [NDM])
- iv. beta-laktamaze Ambler klase D (OXA-karbapenemaze).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Za ceftolozan se najboljim pretkazateljem djelotvornosti u životinjskim modelima infekcije pokazalo vrijeme tijekom kojega koncentracija ceftolozana u plazmi premašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju za organizam koji uzrokuje infekciju.

Za tazobaktam je utvrđeno da je farmakodinamički indeks koji se povezuje s djelotvornošću postotak doznog intervala tijekom kojega koncentracija tazobaktama u plazmi premašuje graničnu vrijednost (%T > granične vrijednosti). Utvrđeno je da je vrijeme iznad granične koncentracije parametar koji najbolje predviđa djelotvornost tazobaktama u nekliničkim modelima *in vitro* i *in vivo*.

Granične vrijednosti kod ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije koje je ustanovilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) su sljedeće:

		Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/l)	
Patogen	Vrsta infekcije	Osjetljiv	Rezistentan
Enterobacterales	komplicirane intraabdominalne infekcije* komplicirane infekcije mokraćnog sustava* akutni pijelonefritis* bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom**	≤ 2	> 2

Patogen	Vrsta infekcije	Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/l)	
		Osjetljiv	Rezistentan
<i>P. aeruginosa</i>	komplikirane intraabdominalne infekcije* komplikirane infekcije mokraćnog sustava* akutni pijelonefritis* bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom**	≤ 0,5	> 0,5

*Na temelju 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama, intravenski svakih 8 sati.

**Na temelju 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama, intravenski svakih 8 sati.

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv patogena navedenih za svaku indikaciju posebno, koji su bili osjetljivi na lijek Zerbaxa *in vitro*:

Komplicirane intraabdominalne infekcije

Gram-negativne bakterije

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Gram-pozitivne bakterije

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis

Gram-negativne bakterije

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Gram-negativne bakterije

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena nije ustanovljena, iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da bi mogli biti osjetljivi na lijek Zerbaxa u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia liquefaciens

In vitro podaci ukazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftolozan/tazobaktam:

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Pedijatrijska populacija

Zerbaxa je ocijenjena u dvama zaslijepljenim, randomiziranim, aktivnim lijekom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika od rođenja (koje se definiralo kao gestacijska dob od > 32 tjedna i postnatalna dob od ≥ 7 dana) do < 18 godina, od kojih je jedno provedeno u bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama (u kombinaciji s metronidazolom), a drugo u bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava i akutnim pijelonefritisom. Primarni ciljevi tih ispitivanja bili su ocijeniti sigurnost i podnošljivost ceftolozana/tazobaktama; djelotvornost je bila sekundarna deskriptivna mjera ishoda. Ta ispitivanja nisu uključivala bolesnike mlađe od 18 godina kojima je eGFR iznosio < 50 ml/min/1,73 m² (procijenjeno na temelju pojednostavljene Schwartzove jednadžbe). Nadalje, podaci u bolesnika mlađih od 3 mjeseca s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama vrlo su ograničeni (jedan bolesnik u skupini liječenoj lijekom Zerbaxa). U pedijatrijskih bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama stopa kliničkog izlječenja pri utvrđivanju izlječenja (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. *modified intent to treat*, MITT]) iznosila je 80,0% (56/70) uz lijek Zerbaxa u odnosu na 100,0% (21/21) uz meropenem. U pedijatrijskih bolesnika s akutnim pijelonefritisom i kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava stopa mikrobiološke eradikacije pri utvrđivanju izlječenja (modificirana populacija predviđena za liječenje sukladno mikrobiološkim nalazima [engl. *microbiologically modified intent to treat*, mMITT]) iznosila je 84,5% (60/71) uz lijek Zerbaxa u odnosu na 87,5% (21/24) uz meropenem.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zerbaxa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u bolničkoj pneumoniji, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

C_{max} i AUC ceftolozana/tazobaktama povećavaju se približno proporcionalno dozi nakon primjene jednokratne doze ceftolozana u rasponu od 250 mg do 3 g i nakon primjene jednokratne doze tazobaktama u rasponu od 500 mg do 1,5 g. Nije opaženo primjetno nakupljanje ceftolozana/tazobaktama nakon višestrukih jednosatnih intravenskih infuzija ceftolozana/tazobaktama u dozi od 1 g/0,5 g ili ceftolozana/tazobaktama u dozi od 2 g/1 g primjenjivanih svakih 8 sati u razdoblju do najviše 10 dana u zdravih odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) ceftolozana ili tazobaktama ne ovisi o primijenjenoj dozi.

Distribucija

Vežanje ceftolozana i tazobaktama za proteine ljudske plazme je nisko (približno 16% do 21% za ceftolozan, odnosno 30% za tazobaktam). Srednja vrijednost (koeficijent varijacije, CV%) volumena distribucije ceftolozana/tazobaktama u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih muškaraca (n=51) nakon jednokratne intravenske doze od 1 g/0,5 g iznosila je 13,5 l (21%) za ceftolozan i 18,2 l (25%) za tazobaktam, slično volumenu izvanstanične tekućine.

Nakon 1 sata intravenske infuzije ceftolozana/tazobaktama u dozi od 2 g/1 g ili dozi prilagođenoj prema funkciji bubrega primijenjenoj svakih 8 sati odraslim bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji s dokazanom pneumonijom ili sumnjom na pneumoniju (N=22), koncentracije ceftolozana i tazobaktama u tekućini koja oblaže plućni epitel bile su veće od 8 µg/ml za ceftolozan, odnosno 1 µg/ml za tazobaktam tijekom 100% intervala doziranja. Srednje vrijednosti omjera AUC-a u plućnom epitelu i slobodnoj plazmi iznosile su približno 50% za ceftolozan i približno 62% za

tazobaktam, te su slične onima u zdravih odraslih ispitanika koji su primili 1 g/0,5 g ceftolozana/tazobaktama (približno 61% za ceftolozan, odnosno 63% za tazobaktam).

Biotransformacija

Ceftolozan se eliminira urinom u neizmijenjenom izvornom obliku pa se stoga čini da se ne metabolizira u nekom znatnijem opsegu. Hidrolizom beta-laktamskog prstena tazobaktama nastaje farmakološki nedjelatan metabolit tazobaktama M1.

Eliminacija

Ceftolozan, tazobaktam i metabolit tazobaktama M1 eliminiraju se putem bubrega. Nakon intravenske primjene jednokratne doze ceftolozana/tazobaktama od 1 g/0,5 g u zdravih odraslih muškaraca, više od 95% ceftolozana izlučilo se urinom u neizmijenjenom izvornom obliku. Više od 80% tazobaktama izlučilo se kao izvorni spoj, dok se preostala količina izlučila kao metabolit tazobaktama M1. Nakon jednokratne doze ceftolozana/tazobaktama, bubrežni klirens ceftolozana (3,41-6,69 l/h) bio je sličan klirensu iz plazme (4,10-6,73 l/h) i sličan brzini glomerularne filtracije nevezane frakcije, što ukazuje na to da se ceftolozan eliminira putem bubrega glomerularnom filtracijom.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije ceftolozana u zdravih odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega iznosi približno 3 sata, a tazobaktama 1 sat.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} i AUC ceftolozana/tazobaktama povećavaju se proporcionalno dozi. Razine ceftolozana/tazobaktama u plazmi nisu se zamjetno povećale nakon višestrukih intravenskih infuzija u dozama do 2,0 g/1,0 g primjenjivanih svakih 8 sati u razdoblju do najviše 10 dana u zdravih odraslih osoba s normalnom funkcijom bubrega. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) ceftolozana ne ovisi o primijenjenoj dozi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftolozan/tazobaktam i metabolit tazobaktama M1 eliminiraju se bubrežima.

Geometrijska srednja vrijednost AUC-a ceftolozana normalizirana na dozu povećala se do 1,26 puta u odraslih s blagim oštećenjem funkcije bubrega, do 2,5 puta u odraslih s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i do 5 puta u odraslih s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim odraslim osobama s normalnom funkcijom bubrega. U tih se skupina geometrijska srednja vrijednost AUC-a tazobaktama normalizirana na dozu povećala do približno 1,3 puta, 2 puta odnosno 4 puta. Da bi se održale systemske izloženosti slične izloženostima u onih s normalnom funkcijom bubrega, potrebna je prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

U odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, približno dvije trećine primijenjene doze ceftolozana/tazobaktama bude uklonjeno hemodijalizom. U odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi i s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama ili kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava (uključujući akutni pijelonefritis), preporučena doza je jednokratna udarna doza od 500 mg/250 mg ceftolozana/tazobaktama nakon koje slijedi primjena doze održavanja od 100 mg/50 mg ceftolozana/tazobaktama svakih 8 sati tijekom preostalog razdoblja liječenja. U odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi i s bolničkom pneumonijom, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, preporučena doza je jednokratna udarna doza od 1,5 g/0,75 g ceftolozana/tazobaktama nakon koje slijedi primjena doze održavanja od 300 mg/150 mg svakih 8 sati tijekom preostalog razdoblja liječenja. Kod hemodijalize, dozu treba primijeniti odmah nakon završetka dijalize (vidjeti dio 4.2).

Pojačan bubrežni klirens

Nakon jedne jednosatne intravenske infuzije ceftolozana/tazobaktama u dozi od 2 g/1 g kritično

bolesnim odraslim osobama s klirensom kreatinina od 180 ml/min (N=10) ili većim, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ceftolozana iznosila je 2,6 sati, a tazobaktama 1,5 sat. Koncentracija slobodnog ceftolozana u plazmi bila je veća od 8 µg/ml tijekom 70% 8-satnog razdoblja; koncentracija slobodnog tazobaktama bila je veća od 1 µg/ml tijekom 60% 8-satnog razdoblja. Ne preporučuje se prilagodba doze ceftolozana/tazobaktama u odraslih s bolničkom pneumonijom, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, i pojačanim bubrežnim klirensom.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se ceftolozan/tazobaktam ne metabolizira u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na sistemski klirens ceftolozana/tazobaktama. Ne preporučuje se prilagodba doze ceftolozana/tazobaktama u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

U analizi populacijske farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nisu opažene klinički značajne razlike u izloženosti s obzirom na dob. Ne preporučuje se prilagodba doze ceftolozana/tazobaktama samo na temelju dobi.

Pedijatrijski bolesnici

Preporuke za doziranje lijeka Zerbaxa u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama i kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis, navedene su u tablici 2 u dijelu 4.2.

Farmakokinetika ceftolozana i tazobaktama u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) ocjenjivala se u jednom ispitivanju faze 1 (kod dokazane ili suspektne infekcije gram-negativnim bakterijama) i dvama ispitivanjima faze 2 (kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis). Podaci iz tih triju ispitivanja objedinjeni su i provedeno je populacijsko farmakokinetičko modeliranje radi procjene pojedinačnih vrijednosti AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika te radi provedbe simulacija kako bi se ocijenila vjerojatnost postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja (engl. *probability of target attainment*, PTA).

Pojedinačne vrijednosti AUC i C_{max} ceftolozana i tazobaktama u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama ili kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava u načelu su bile slične onima zabilježenima u odraslih. Iskustvo s primjenom ceftolozana i tazobaktama u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine je ograničeno. Preporučeni režimi doziranja u tih pedijatrijskih bolesnika temeljili su se na simulacijama u kojima su se koristili populacijski farmakokinetički modeli te se ne očekuju klinički značajne razlike u vrijednosti AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže između pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine i starije djece i odraslih.

Nije bilo dovoljno kliničkih farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskih bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama ili kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava koji su imali $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² da bi se preporučio režim doziranja za pedijatrijske bolesnike kojima $eGFR$ iznosi ≤ 50 ml/min/1,73 m².

Spol

U analizi populacijske farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nisu opažene klinički značajne razlike u AUC-u ceftolozana i tazobaktama. Ne preporučuje se prilagodba doze na temelju spola.

Etnička pripadnost

U analizi populacijske farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nisu opažene klinički značajne razlike u AUC-u ceftolozana/tazobaktama između bijelaca i drugih etničkih skupina. Ne preporučuje se prilagodba doze na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza na odraslim i juvenilnim životinjama ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftolozana/tazobaktama.

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće: ceftolozan primijenjen u štakorica tijekom graviditeta i dojenja bio je povezan sa smanjenom reakcijom straha na zvučne podražaje 60. postnatalnog dana u muške mladunčadi kad su njihove majke primale doze od 300 i 1000 mg/kg/dan. U štakora je doza od 300 mg/kg/dan bila povezana s vrijednošću izloženosti ceftolozanu u plazmi (AUC) koja je niža od vrijednosti AUC-a ceftolozana u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi od 2 g svakih 8 sati.

U štakora je perinatalni/postnatalni razvoj bio narušen (smanjena tjelesna težina mladunčadi, povećanje mrtvorodenosti, povećanje mortaliteta mladunčadi) usporedno s toksičnošću za majku nakon intraperitonealne primjene tazobaktama.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da jedna od djelatnih tvari, ceftolozan, može predstavljati rizik za organizme površinskih voda (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
arginin
citratna kiselina, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 4 dana na temperaturi od 2 do 8 °C. Lijek je fotosenzitivan i potrebno ga je zaštititi od svjetlosti kad se ne čuva u originalnom pakiranju.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno se lijek ne bi trebao čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 ml (prozirno staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i zaštitnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Kod pripreme infuzijske otopine obavezno je pridržavati se aseptičke tehnike.

Priprema doza

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju iz svake bočice rekonstituira se s 10 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) po bočici; nakon rekonstitucije bočicu treba nježno protresti kako bi se prašak otopio. Konačni volumen iznosi približno 11,4 ml po bočici. Dobivena koncentracija je približno 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozana i 44 mg/ml tazobaktama) po bočici.

OPREZ: REKONSTITUIRANA OTOPINA NIJE NAMIJENJENA ZA IZRAVNU PRIMJENU INJEKCIJE.

Otopina za infuziju lijeka Zerbaxa bistra je i bezbojna do žućkasta.

Varijacije u boji unutar tog raspona ne utječu na jačinu lijeka.

Vidjeti dio 4.2 za preporučene režime doziranja lijeka Zerbaxa na temelju indikacije i funkcije bubrega. Priprema svake doze prikazana je u nastavku.

Upute za pripremu doza za odrasle bolesnike u INFUZIJSKOJ VREĆICI:

Za pripremu doze od 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj iz dvije bočice (približno 11,4 ml po bočici) i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj iz jedne bočice (približno 11,4 ml po bočici) i 5,7 ml rekonstituiranog sadržaja iz druge bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj (približno 11,4 ml) iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama: izvucite 5,7 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama: izvucite 3,5 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama: izvucite 2,9 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama: izvucite 1,2 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Upute za pripremu doza za pedijatrijske bolesnike u INFUZIJSKOJ VREĆICI ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu osnovne otopine od 100 ml čija konačna koncentracija iznosi 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama. Volumen te osnovne otopine koji treba primijeniti pedijatrijskom bolesniku temeljit će se na izračunu odgovarajuće doze na temelju bolesnikove tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). U nastavku su navedeni detaljni koraci i izračuni.

1. Priprema osnovne otopine (100 ml otopine koja sadrži 10 mg/ml ceftolozana/ 5 mg/ml tazobaktama):
Uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj iz bočice (približno 11,4 ml) i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 89 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.
2. Određivanje i priprema potrebnog volumena osnovne otopine za infuziju:
 - a. Izračunajte količinu lijeka Zerbaxa (u mg) koja je potrebna za primjenu odgovarajuće doze pedijatrijskom bolesniku. Na temelju te doze u mg izračunajte koliki volumen osnovne otopine od 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama treba primijeniti. Pogledajte tablicu 5 u nastavku da biste potvrdili izračun. Imajte na umu da tablica NE uključuje sve moguće izračunate doze, ali se može koristiti za približnu procjenu volumena radi potvrde izračuna.
 - b. Prenesite odgovarajuće izračunat volumen osnovne otopine u infuzijsku vrećicu ili štrcaljku za infuziju odgovarajuće veličine. U tablici 5 prikazane su približne vrijednosti te će u slučaju manjih volumena možda biti potrebno zaokružiti vrijednost na najbližu graduacijsku oznaku na štrcaljki odgovarajuće veličine.

Tablica 5: Priprema lijeka Zerbaxa za pedijatrijske bolesnike (od rođenja* do < 18 godina) iz osnovne otopine od 100 ml koja sadrži 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama

Doza lijeka Zerbaxa (mg/kg)	Tjelesna težina (kg)	Izračunata količina ceftolozana (mg)	Izračunata količina tazobaktama (mg)	Volumen osnovne otopine koji treba primijeniti bolesniku (ml)
20 mg/kg ceftolozana/10 mg/kg tazobaktama**	50 i više	1000	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

* Definirano kao gestacijska dob od > 32 tjedna i postnatalna dob od ≥ 7 dana.

** Kod djece tjelesne težine > 50 kg kojima eGFR iznosi > 50 ml/min/1,73 m² ne smije se premašiti maksimalna doza od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

Jedna od djelatnih tvari, ceftolozan, može imati štetne učinke ako dospije u vodeni okoliš (vidjeti dio 5.3). Nikada nemojte nikakve neiskorištene lijekove ili otpadni materijal bacati u otpadne vode. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1032/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zerbaxa 1 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
ceftolozan/tazobaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 g ceftolozana u obliku ceftolozansulfata i 0,5 g tazobaktama u obliku tazobaktamnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, arginin, bezvodna citratna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1032/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zerbaxa 1 g/0,5 g prašak za koncentrat
ceftolozan/tazobaktam

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zerbaxa 1 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ceftolozan/tazobaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zerbaxa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Zerbaxa
3. Kako primjenjivati lijek Zerbaxa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zerbaxa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zerbaxa i za što se koristi

Zerbaxa je lijek koji se primjenjuje za liječenje niza bakterijskih infekcija. Sadrži dvije djelatne tvari:

- ceftolozan, antibiotik koji pripada skupini "cefalosporina" i koji može uništiti određene bakterije koje mogu uzrokovati infekciju;
- tazobaktam, koji blokira djelovanje određenih enzima koji se zovu beta-laktamaze. Ti enzimi razgrade antibiotik prije nego što uspije djelovati i zbog njih su bakterije rezistentne na ceftolozan. Blokiranjem njihovog djelovanja tazobaktam povećava učinkovitost ceftolozana u uništavanju bakterija.

Zerbaxa se primjenjuje u osoba svih dobni skupina za liječenje kompliciranih infekcija u trbuhu te infekcija bubrega i mokraćnog sustava.

Zerbaxa se također primjenjuje u odraslih za liječenje infekcije pluća koja se naziva "pneumonija".

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Zerbaxa

Nemojte primati lijek Zerbaxa

- ako ste alergični na ceftolozan, tazobaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na lijekove koji se nazivaju "cefalosporini"
- ako ste imali tešku alergijsku reakciju (na primjer jako ljuštenje kože, oticanje lica, šaka, stopala, usana, jezika ili grla; ili otežano gutanje ili disanje) na neke druge antibiotike (na primjer peniciline ili karbapeneme).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite lijek Zerbaxa ako znate da ste alergični ili ste bili alergični na cefalosporine, peniciline ili druge antibiotike.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako dobijete proljev tijekom primanja lijeka Zerbaxa.

Tijekom ili nakon liječenja lijekom Zerbaxa može doći do infekcija koje uzrokuju bakterije koje nisu osjetljive na lijek Zerbaxa ili infekcija koje uzrokuju gljivice. Obavijestite svog liječnika ukoliko mislite da biste mogli imati neku drugu infekciju.

Liječenje lijekom Zerbaxa ponekad uzrokuje stvaranje protutijela koja reagiraju s Vašim crvenim krvnim stanicama. Ako Vam je rečeno da imate poremećen nalaz krvne pretrage (koja se naziva Coombsov test) obavijestite svog liječnika da primete ili ste nedavno primili lijek Zerbaxa.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina za liječenje pneumonije jer nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u ovoj dobnoj skupini za liječenje te infekcije.

Drugi lijekovi i Zerbaxa

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu ući u interakciju s ceftolozanom i tazobaktamom. To uključuje:

- probenecid (lijek protiv gihta). To može produljiti vrijeme koje je tazobaktamu potrebno da se izluči iz Vašeg tijela.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vam savjetovati smijete li primati lijek Zerbaxa tijekom trudnoće.

Ako dojite, liječnik će Vam savjetovati trebate li prekinuti dojenje ili prestati s terapijom ili izbjegavati terapiju lijekom Zerbaxa, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zerbaxa može uzrokovati omaglicu, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Zerbaxa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 230 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u svakoj bočici. To odgovara 11,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Bočica rekonstituirana s 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (fiziološka otopina) za injekciju sadrži 265 mg natrija u svakoj bočici. To odgovara 13,3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek Zerbaxa

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili drugi zdravstveni radnik u jednu od vena putem infuzije (dripa) u trajanju od jednog sata. Doza lijeka koju će Vam dati ovisi o tome imate li tegobe s bubrezima.

Doza ovisi o vrsti infekcije koju imate, mjestu infekcije i stupnju ozbiljnosti infekcije. Liječnik će odrediti koja Vam je doza potrebna.

Primjena u odraslih

Preporučena doza lijeka Zerbaxa je 1 g ceftolozana i 0,5 g tazobaktama ili 2 g ceftolozana i 1 g tazobaktama svakih 8 sati, koja se daje u jednu od vena (izravno u krvotok).

Liječenje lijekom Zerbaxa obično traje između 4 i 14 dana, ovisno o težini i mjestu infekcije te o tome kako Vaše tijelo odgovara na liječenje.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza lijeka Zerbaxa je 20 mg/kg ceftolozana i 10 mg/kg tazobaktama svakih 8 sati, a daje se u jednu od vena (izravno u krvotok). Doza ne smije premašiti 1 g ceftolozana i 0,5 g tazobaktama.

Liječenje lijekom Zerbaxa obično traje između 5 i 14 dana, ovisno o težini i mjestu infekcije te o tome kako Vaše tijelo odgovara na liječenje.

Bolesnici s bubrežnim tegobama

Liječnik će Vam možda trebati sniziti dozu ili odlučiti koliko ćete često primati lijek Zerbaxa. Liječnik će Vam također možda htjeti napraviti krvne pretrage kako bi bio siguran da primete odgovarajuću dozu, osobito ako morate uzimati ovaj lijek tijekom dugog razdoblja.

Ako primite više lijeka Zerbaxa nego što ste trebali

Budući da ovaj lijek daje liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik, nije vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka Zerbaxa. Međutim, ako ste zabrinuti zbog toga, odmah obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Ako prestanete primati lijek Zerbaxa

Ako mislite da niste dobili dozu lijeka Zerbaxa, odmah o tome obavijestite liječnika ili drugog zdravstvenog radnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko dobijete sljedeće simptome jer ćete možda trebati hitnu liječničku pomoć:

- naglo oticanje usana, lica, grla ili jezika; jaki osip; tegobe s gutanjem ili disanjem. Ovo mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (anafilaksije) i mogu biti opasni po život.
- proljev koji se razvije u teški ili koji ne prestaje, ili stolica koja sadrži krv ili sluz tijekom ili nakon liječenja lijekom Zerbaxa. U tom slučaju ne smijete uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad crijeva.

Odrasli koji se liječe zbog kompliciranih infekcija u trbuhu i infekcija bubrega i mokraćnog sustava

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

glavobolja, bol u trbuhu, zatvor, proljev, mučnina, povraćanje, povišeni jetreni enzimi (na krvnim pretragama), osip, vrućica (povišena tjelesna temperatura), sniženje krvnog tlaka, sniženje kalija (na krvnim pretragama), povećanje broja jedne vrste krvnih stanica koje se zovu krvne pločice, omaglica, tjeskoba, tegobe sa spavanjem, reakcije na mjestu primjene infuzije.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

upala debelog crijeva uzrokovana bakterijom *C. difficile*, upala želuca, nadimanje trbuha, probavne tegobe, prekomjerno nakupljanje plina u želucu ili crijevima, opstrukcija crijeva, gljivična infekcija kandidom u usnoj šupljini, gljivična infekcija ženskih spolnih organa, gljivična infekcija mokraćnog sustava, povišena razina šećera (glukoze) (na krvnim pretragama), smanjena razina magnezija (na krvnim pretragama), smanjena razina fosfata (na krvnim pretragama), ishemijski moždani udar (moždani udar uzrokovan smanjenim protokom krvi u mozgu), nadražnost ili upala vene na mjestu primjene lijeka, venska tromboza (krvni ugrušak u veni), nizak broj crvenih krvnih stanica, fibrilacija atrijska (ubrzani ili nepravilni otkucaji srca), brzi otkucaji srca, angina pectoris (bol u prsnom košu ili osjećaj stezanja, pritiska ili težine u prsnom košu), osip ili otekline na koži koje svrbe, koprivnjača, pozitivan Coombsov test (krvna pretraga kojom se traže protutijela koja napadaju crvene krvne stanice), tegobe s bubrezima, bolest bubrega, nedostatak zraka.

Dodatne nuspojave opažene u djece i adolescenata koji se liječe zbog kompliciranih infekcija u trbuhu i infekcija bubrega i mokraćnog sustava

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

povećan tek, nizak broj bijelih krvnih stanica, promijenjen osjet okusa

Odrasli koji se liječe zbog infekcije pluća koja se naziva "pneumonija"

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

upala debelog crijeva uzrokovana bakterijom *C. difficile*, proljev, povraćanje, povišeni jetreni enzimi (na krvnim pretragama)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

infekcija uzrokovana bakterijom *C. difficile*, pozitivan test na bakteriju *C. difficile* (u stolici), pozitivan Coombsov test (krvna pretraga kojom se traže protutijela koja napadaju crvene krvne stanice)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zerbaxa

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zerbaxa sadrži

- Djelatne tvari su ceftolozan i tazobaktam.
- Jedna bočica sadrži 1 g ceftolozana u obliku ceftolozansulfata i 0,5 g tazobaktama u obliku tazobaktamnatrija. Za doze više od 1 g ceftolozana i 0,5 g tazobaktama moraju se upotrijebiti dvije bočice.
- Druge pomoćne tvari su natrijev klorid, arginin i bezvodna citratna kiselina.

Kako Zerbaxa izgleda i sadržaj pakiranja

Zerbaxa je bijeli do žućkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) dostupan u bočici.

Zerbaxa je dostupna u pakiranjima koja sadrže bočicu volumena 20 ml od prozirnog stakla tipa I s čepom (bromobutilna guma) i zaštitnim zatvaračem.

Veličina pakiranja od 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@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 (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema otopina

Svaka bočica je samo za jednokratnu primjenu.

Kod pripreme infuzijske otopine, obavezno je pridržavati se aseptičke tehnike.

Priprema doza

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju iz svake bočice rekonstituira se s 10 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida koncentracije 9 mg/ml (0,9%) za injekciju po bočici; nakon rekonstitucije bočicu treba nježno protresti kako bi se prašak otopio. Konačni volumen iznosi približno 11,4 ml po bočici. Dobivena koncentracija je približno 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozana i 44 mg/ml tazobaktama) po bočici.

OPREZ: REKONSTITUIRANA OTOPINA NIJE NAMIJENJENA ZA IZRAVNU PRIMJENU INJEKCIJE.

Otopina za infuziju lijeka Zerbaxa bistra je i bezbojna do žućkasta.

Varijacije u boji unutar tog raspona ne utječu na jačinu lijeka.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi ili 4 dana na temperaturi od 2 do 8 °C. Lijek je fotosenzitivan i potrebno ga je zaštititi od svjetlosti kad se ne čuva u originalnom pakiranju.

Vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za preporučene režime doziranja lijeka Zerbaxa na temelju indikacije i funkcije bubrega. Priprema svake doze prikazana je u nastavku.

Upute za pripremu doza za odrasle bolesnike u INFUZIJSKOJ VREĆICI:

Za pripremu doze od 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj iz dvije bočice (približno 11,4 ml po bočici) i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj iz jedne bočice (približno 11,4 ml po bočici) i 5,7 ml rekonstituiranog sadržaja iz druge bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama: uz pomoć štrcaljke izvucite sav rekonstituirani sadržaj (približno 11,4 ml) iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama: izvucite 5,7 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama: izvucite 3,5 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama: izvucite 2,9 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Za pripremu doze od 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama: izvucite 1,2 ml rekonstituiranog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

Upute za pripremu doza za pedijatrijske bolesnike u INFUZIJSKOJ VREĆICI ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu osnovne otopine od 100 ml čija konačna koncentracija iznosi 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama. Volumen te osnovne otopine koji treba primijeniti pedijatrijskom bolesniku temeljit će se na izračunu odgovarajuće doze na temelju bolesnikove tjelesne težine (pogledajte dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka). U nastavku su navedeni detaljni koraci i izračuni.

1. Priprema osnovne otopine (100 ml otopine koja sadrži 10 mg/ml ceftolozana/ 5 mg/ml tazobaktama):
Uz pomoć štrcaljke izvučite sav rekonstituirani sadržaj iz bočice (približno 11,4 ml) i dodajte ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži 89 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (fiziološka otopina) ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.
2. Određivanje i priprema potrebnog volumena osnovne otopine za infuziju:
 - a. Izračunajte količinu lijeka Zerbaxa (u mg) koja je potrebna za primjenu odgovarajuće doze pedijatrijskom bolesniku. Na temelju te doze u mg izračunajte koliki volumen osnovne otopine od 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama treba primijeniti. Pogledajte tablicu 1 u nastavku da biste potvrdili izračun. Imajte na umu da tablica NE uključuje sve moguće izračunate doze, ali se može koristiti za približnu procjenu volumena radi potvrde izračuna.
 - b. Prenesite odgovarajuće izračunat volumen osnovne otopine u infuzijsku vrećicu ili štrcaljku za infuziju odgovarajuće veličine. U tablici 1 prikazane su približne vrijednosti te će u slučaju manjih volumena možda biti potrebno zaokružiti vrijednost na najbližu gradacijsku oznaku na štrcaljki odgovarajuće veličine.

Tablica 1: Priprema lijeka Zerbaxa za pedijatrijske bolesnike (od rođenja* do < 18 godina) iz osnovne otopine od 100 ml koja sadrži 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama

Doza lijeka Zerbaxa (mg/kg)	Tjelesna težina (kg)	Izračunata količina ceftolozana (mg)	Izračunata količina tazobaktama (mg)	Volumen osnovne otopine koji treba primijeniti bolesniku (ml)
20 mg/kg ceftolozana/10 mg/kg tazobaktama**	50 i više	1000	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

* Definirano kao gestacijska dob od > 32 tjedna i postnatalna dob od ≥ 7 dana.

** Kod djece tjelesne težine > 50 kg kojima eGFR iznosi > 50 ml/min/1,73 m² ne smije se premašiti maksimalna doza od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno se lijek ne bi trebao čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Jedna od djelatnih tvari, ceftolozan, može imati štetne učinke ako dospije u vodeni okoliš. Nikada nemojte nikakve neiskorištene lijekove ili otpadni materijal bacati u otpadne vode. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.