

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zerbaxa 1 g / 0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra ceftolozano sulfato, atitinkančio 1 g ceftolozano, ir tazobaktamo natrio druskos, atitinkančios 0,5 g tazobaktamo.

Ištirpinus 10 ml tirpiklio, flakone iš viso yra 11,4 ml tirpalo, o jame – 88 mg/ml ceftolozano ir 44 mg/ml tazobaktamo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 10 mmol (230 mg) natrio.

Miltelius ištirpinus 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, flakone yra 11,5 mmol (265 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba gelsvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zerbaxa skirtas suaugusiesiems pacientams ir vaikams šioms infekcijoms gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius):

- komplikuotoms intraabdominalinėms infekcijoms (žr. 4.4 skyrių);
- ūminiam pielonefritui;
- komplikuotoms šlapimo takų infekcijoms (žr. 4.4 skyrių).

Zerbaxa taip pat skirtas suaugusiesiems pacientams (18 metų ar vyresniems) šioms infekcijoms gydyti (žr. 5.1 skyrių):

- ligoninėje įgytai pneumonijai (LĮP), įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją (VSP).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimo į veną režimas suaugusiesiems pacientams, kurių kreatinino klirensas > 50 ml/min., pateikiamas pagal infekcijos rūšis 1 lentelėje.

1 lentelė. Zerbaxa dozė į veną pagal infekcijos rūšis suaugusiems pacientams (18 metų ar vyresniems), kurių kreatinino klirensas* > 50 ml/min.

Infekcijos tipas	Dozė	Dažnis	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
Komplikuota intraabdominalinė infekcija**	1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo	Kas 8 valandas	1 valanda	4-14 dienų
Komplikuota šlapimo takų infekcija Ūminis pielonefritas	1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo	Kas 8 valandas	1 valanda	7 dienos
Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją***	2 g ceftolozano ir 1 g tazobaktamo	Kas 8 valandas	1 valanda	8-14 dienų

* Kreatinino klirensas apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę.

** Kai įtariami anaerobiniai sukėlėjai, vartoti kartu su metronidazolu.

*** Vartoti kartu su priešbakteriniu preparatu, veikiančiu gramteigiamus sukėlėjus, kai nustatyta ar įtariama, jog šie sukėlėjai prisideda prie infekcinio proceso.

Rekomenduojamas dozavimo į veną režimas vaikams, kurių apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) > 50 ml/min./1,73 m², pateikiamas pagal infekcijos rūšis 2 lentelėje.

2 lentelė. Zerbaxa dozė į veną pagal infekcijos rūšis vaikams (nuo gimimo* iki mažiau kaip 18 metų), kurių aGFG > 50 ml/min./1,73 m²**

Infekcijos tipas	Dozė	Dažnis	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
Komplikuota intraabdominalinė infekcija***	20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobaktamo, iki didžiausios 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobaktamo dozės****	Kas 8 valandas	1 valanda	5-14 dienų*****
Komplikuota šlapimo takų infekcija Ūminis pielonefritas	20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobaktamo, iki didžiausios 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobaktamo dozės****	Kas 8 valandas	1 valanda	7-14 dienų*****

* Apibrėžiamas kaip > 32 savaičių gestacinis amžius ir ≥ 7 dienos po gimimo.

** aGFG apskaičiuotas naudojant *Bedsides Schwartz* lygtį.

*** Kai įtariami anaerobiniai sukėlėjai, vartoti kartu su metronidazolu.

**** > 50 kg sveriantiems vaikams negalima viršyti didžiausios 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobaktamo dozės.

***** Nurodyta visa gydymo trukmė gali apimti Zerbaxa skyrimą į veną ir vėlesnį atitinkamą gydymą per burną vartojamais vaistiniais preparatais.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams, remiantis vien amžiumi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas kreatinino klirensas > 50 ml/min.), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiesiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir suaugusiesiems pacientams, sergantiems terminalinės stadijos inkstų liga, kuriems taikoma hemodializė, dozę reikia koreguoti, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 5.1 ir 6.6 skyrius).

3 lentelė. Rekomenduojamos Zerbaxa dozavimo į veną schemos suaugusiesiems pacientams (18 metų ar vyresniems), kurių kreatinino klirensas* ≤ 50 ml/min.

Apskaičiuotasis kreatinino klirensas (ml/min.)*	Komplikuota intraabdominalinė infekcija, komplikuota šlapimo takų infekcija ir ūminis pielonefritas**	Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją**
Nuo 30 iki 50	500 mg ceftolozano ir 250 mg tazobaktamo į veną kas 8 valandas	1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo į veną kas 8 valandas
Nuo 15 iki 29	250 mg ceftolozano ir 125 mg tazobaktamo į veną kas 8 valandas	500 mg ceftolozano ir 250 mg tazobaktamo į veną kas 8 valandas
Galutinės stadijos inkstų liga ir taikoma hemodializė	Vienkartinė smūginė 500 mg ceftolozano ir 250 mg tazobaktamo dozė, po kurios praėjus 8 valandoms vartojama 100 mg ceftolozano ir 50 mg tazobaktamo palaikomoji dozė; ji vartojama toliau kas 8 valandas likusį gydymo laikotarpį (hemodializės dienomis dozę reikia vartoti kiek galima anksčiau po hemodializės pabaigos)	Vienkartinė smūginė 1,5 g ceftolozano ir 0,75 g tazobaktamo dozė, po kurios praėjus 8 valandoms vartojama 300 mg ceftolozano ir 150 mg tazobaktamo palaikomoji dozė; ji vartojama toliau kas 8 valandas likusį gydymo laikotarpį (hemodializės dienomis dozę reikia vartoti kiek galima anksčiau po hemodializės pabaigos)

* Kreatinino klirensas apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę.

** Visos Zerbaxa dozės suleidžiamos į veną per 1 valandą ir yra rekomenduojamos visoms indikacijoms. Gydymo trukmė turi atitikti 1 lentelėje pateikiamas rekomendacijas.

Neturima pakankamai informacijos, kad būtų galima rekomenduoti dozavimo režimą vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFR \leq 50 \text{ ml/min.}/1,73 \text{ m}^2$) arba kuriems yra terminalinės stadijos inkstų liga (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ceftolozano ir tazobaktamo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų ligoninėje įgytai pneumonijai (LIP), įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją (VSP), gydyti dar neištirti.

Vartojimo metodas

Zerbaxa yra infuzuojamas į veną. Visos dozės suleidžiamos per 1 valandą.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą
Nesuderinamumas pateikiamas 6.2 skyriuje.

Vaistinio preparato tirpinimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas bet kuriam cefalosporinų grupės antibakteriniam vaistiniam preparatui.

- Sunkus padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksinė arba sunki odos reakcija) bet kuriam kitam beta laktaminiam antibakteriniam vaistiniam preparatui (pvz., penicilinų arba karbapenemų grupės).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gali pasireikšti sunkios ir kartais mirtinos padidėjusio jautrumo (anafilaksinės) reakcijos (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Jeigu vartojant ceftolozano ir tazobaktamo derinį pasireikštų sunki alerginė reakcija, reikia nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu ir imtis atitinkamų priemonių.

Pacientams, kuriems yra arba anksčiau buvo padidėjęs jautrumas cefalosporinams, penicilinams ar kitiems beta laktaminiam antibakteriniams preparatams, taip pat gali būti padidėjęs jautrumas ceftolozanui ir tazobaktamui.

Ceftolozano ir tazobaktamo negalima vartoti pacientams, kuriems yra arba anksčiau buvo padidėjęs jautrumas ceftolozanui, tazobaktamui arba cefalosporinams (žr. 4.3 skyrių).

Be to, ceftolozano ir tazobaktamo negalima vartoti pacientams, kuriems bet kuris kitas beta laktaminis antibakterinis vaistinis preparatas (pvz., penicilinų arba karbapenemų grupės) buvo sukėlęs sunkią padidėjusio jautrumo reakciją (pvz., anafilaksinę arba sunkią odos reakciją) (žr. 4.3 skyrių).

Ceftolozano ir tazobaktamo reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra arba anksčiau buvo pasireiškusi bet kurio kito tipo padidėjusio jautrumo penicilinams arba kitiems beta laktaminiam antibakteriniams preparatams reakcija.

Poveikis inkstų funkcijai

Buvo atvejų, kai susilpnėjo ceftolozaną ir tazobaktamą vartojančių suaugusiųjų pacientų inkstų funkcija.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ceftolozano ir tazobaktamo dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje).

Klinikinių tyrimų su pacientais, sirgusiais komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis ir komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis, įskaitant pielonefritą, metu ceftolozano ir tazobaktamo derinys suaugusiesiems pacientams, kurių inkstų funkcija iš pradžių buvo vidutiniškai sutrikusi, buvo mažiau veiksmingas negu tiems, kurių inkstų funkcija normali arba sutrikusi lengvai.

Jeigu pradėdant gydyti inkstų funkcija yra sutrikusi, tai gydymo metu reikia dažnai tirti pacientą dėl galimų inkstų funkcijos pokyčių ir prireikus koreguoti ceftolozano ir tazobaktamo derinio dozę.

Klinikinių duomenų ribotumai

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta pacientų, turėjusių sutrikusį imunitetą arba sunkią neutropeniją, bei pacientų, kuriems buvo galutinės stadijos inkstų liga ir atliekamos hemodializės.

Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos

Komplikuotų intraabdominalinių infekcijų klinikinio tyrimo metu suaugusiesiems pacientams dažniausios diagnozės buvo apendikso perforacija ir abscesas šalia jo. Jos nustatytos 420 iš 970 (43,3 %) pacientų, 137 iš 420 (32,6 %) jų įtraukimo metu sirgo difuziniu peritonitu. Maždaug 82 % šiame tyrime dalyvavusių pacientų APACHE II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) rodiklis buvo < 10, 2,3 % įtraukiant į tyrimą buvo bakteremija. Paėmus ceftolozano ir tazobaktamo derinį vartojusius pacientus, kurių duomenis buvo galima kliniškai įvertinti, nustatyta,

kad kliniškai pasveiko 95,9 % iš 293 pacientų, kurie buvo jaunesni kaip 65 metų, ir 87,8 % iš 82 pacientų, kurie buvo 65 metų ir vyresni.

Komplikuotos šlapimo takų infekcijos

Komplikuotų apatinių šlapimo takų infekcijų gydymo suaugusiesiems pacientams klinikinio veiksmingumo duomenų yra nedaug. Randomizuoto klinikinio tyrimo su aktyvia kontrole metu 18,2 % (126 iš 693) pacientų, kurių mikrobiologinius duomenis buvo galima įvertinti, sirgo komplikuotomis apatinių šlapimo takų infekcijomis, tarp jų 60 iš 126 buvo gydomi ceftolozano ir tazobaktamo deriniu. Vienam iš 60 šių pacientų įtraukiant į tyrimą buvo bakteremija.

Clostridioides difficile sukeltas viduriavimas

Vartojant ceftolozaną ir tazobaktamą, buvo su antibakteriniais vaistais susijusio kolito ir pseudomembraninio kolito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Šių tipų infekcijos sunkumas gali būti nuo lengvo iki pavojingo gyvybei. Todėl į šią diagnozę svarbu atsižvelgti, jei ceftolozano ir tazobaktamo vartojimo metu arba paskui pasireiškia viduriavimas. Tokiomis aplinkybėmis reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą ceftolozanu ir tazobaktamu ir taikyti palaikomasias priemones kartu su specifiniu *Clostridioides difficile* veikiančiu gydymu.

Nejautrūs mikroorganizmai

Vartojant ceftolozaną ir tazobaktamą, gali įsivyrėti nejautrūs mikroorganizmai. Jeigu gydymo metu arba vėliau pasireikštų superinfekcija, reikia imtis atitinkamų priemonių.

Ceftolozanas ir tazobaktamas neveikia bakterijų, gaminančių beta laktamazės fermentus, kurie gali skaidyti ceftolozaną bei kurie neslopina vaistinio preparato sudėtyje esančio tazobaktamo (žr. 5.1 skyrių).

Tiesioginio antiglobulinų testo (Kumbso mėginio) serologinė konversija ir galima hemolizinės anemijos rizika

Vartojant ceftolozaną ir tazobaktamą, tiesioginio antiglobulinų testo (Kumbso mėginio) rezultatas gali pasidaryti teigiamas (žr. 4.8 skyrių). Vis dėlto klinikinių tyrimų metu hemolizę rodančių duomenų pacientams, kuriems gydymo metu tiesioginio antiglobulinų testo rezultatas tapo teigiamas, negauta.

Natrio kiekis

Ceftolozano ir tazobaktamo flakone yra 230 mg natrio, tai atitinka 11,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Ištirpinus flakono turinį 10 ml 0,9 % injekcinio natrio chlorido (fiziologinio druskos) tirpalo, gautame tirpalo flakone yra 265 mg natrio, tai atitinka 13,3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, reikšminga vaistinių preparatų sąveika tarp ceftolozano ir tazobaktamo bei citochromo P450 fermentų (CYP) substratų, inhibitorių bei induktorių nėra tikėtina.

In vitro tyrimai parodė, kad esant gydosioms koncentracijoms plazmoje ceftolozanas, tazobaktamas ir tazobaktamo metabolitas M1 neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 ir neaktyvino CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4.

In vitro, esant gydosioms koncentracijoms plazmoje, ceftolozanas ir tazobaktamas nebuvo P-gp ar BCRP substratai, tazobaktamas nebuvo OCT2 substratas. *In vitro* esant tokioms koncentracijoms kaip gydosioms plazmoje, ceftolozanas neslopino P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ar MATE2-K. *In vitro* duomenys rodo, kad esant gydosioms

koncentracijoms plazmoje, tazobaktamas ir tazobaktamo metabolitas M1 neslopina P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ar BSEP nešiklių.

Tazobaktamas yra OAT1 ir OAT3 substratas. *In vitro* tazobaktamas slopino žmogaus OAT1 ir OAT3 nešiklius, IC₅₀ vertės buvo atitinkamai 118 ir 147 µg/ml. Klinikinio tyrimo metu vartojant ceftolozaną ir tazobaktamą kartu su OAT1 ir OAT3 substratu furozemidu, furozemido ekspozicija plazmoje reikšmingai nepadidėjo (C_{max} ir AUC geometrinių vidurkių santykis buvo atitinkamai 0,83 ir 0,87). Tačiau veikliosios medžiagos, kurios slopina OAT1 ar OAT3 (pvz., probenecidas), gali padidinti tazobaktamo koncentraciją plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ceftolozano ir tazobaktamo vartojimą nėštumo metu nėra. Tazobaktamas prasiskverbia pro placentą. Nežinoma, ar ceftolozanas prasiskverbia pro placentą.

Su gyvūnais atlikti tazobaktamo tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), teratogeninio poveikio nenustatyta. Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų ceftolozano tyrimų metu toksinį poveikį reprodukcijai ar teratogeninį poveikį rodančių duomenų negauta. Žiurkėms vaikingumo ir žindymo metu duodant ceftolozano, jaunikliams sumažėjo akustinis krūptelėjimo refleksas 60-ąją postnatalinio laikotarpio dieną (PND) (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Zerbaxa reikia vartoti tik jeigu numatoma nauda yra didesnė už galimą riziką nėščiajai ir vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar ceftolozanas ir tazobaktamas išsiskiria į motinos pieną. Rizikos naujagimiui ar kūdikiui atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir šio vaistinio preparato naudą moteriai, būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar atsisakyti Zerbaxa vartojimo.

Vaisingumas

Ceftolozano ir tazobaktamo poveikis žmonių vaisingumui neištirtas. Su žiurkėmis atlikti vaisingumo tyrimai, į pilvaplėvės ertmę suleidus tazobaktamo arba į veną suleidus ceftolozano, poveikio vaisingumui ir poravimuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zerbaxa gali silpnai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Zerbaxa, gali svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Zerbaxa buvo vertinamas atliekant III fazės lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamus komplikuočių intraabdominalinių infekcijų ir komplikuočių šlapimo takų infekcijų (įskaitant pielonefritą) tyrimus, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 % bendrais III fazės klinikinių komplikuočių intraabdominalinių infekcijų ir komplikuočių šlapimo takų infekcijų, įskaitant pielonefritą, tyrimų duomenimis), pasireiškusios Zerbaxa gydomiems pacientams, buvo pykinimas, galvos skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas ir karščiavimas; paprastai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Zerbaxa poveikis buvo vertinamas atliekant III fazės lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą lignoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugusieji pacientai.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$ III fazės klinikinio lignoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, tyrimo duomenimis), pasireiškusios Zerbaxa gydomiems pacientams, buvo viduriavimas, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas; paprastai jos būdavo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Zerbaxa klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai, metu nustatytos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamos reakcijos skirstomos pagal MedDRA organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ceftolozano ir tazobaktamo klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai, metu

Organų sistemų grupė	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
Infekcijos ir infestacijos	<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas ²	Kandidamikozė (įskaitant burnos ertmės ir ryklės, moters išorinių lyties organų ir makšties) ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas ¹ , šlapimo takų grybelinė infekcija ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> sukelta infekcija ²
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitozė ¹	Anemija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija ¹	Hiperglikemija ¹ , hipomagnezemija ¹ , hipofosfatemija ¹
Psichikos sutrikimai	Nemiga ¹ , nerimas ¹	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ¹ , galvos svaigimas ¹	Išeminis insultas ¹
Širdies sutrikimai		Prieširdžių virpėjimas ¹ , tachikardija ¹ , krūtinės angina ¹
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija ¹	Flebitas ¹ , venų trombozė ¹
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ¹ , viduriavimas ³ , vidurių užkietėjimas ¹ , vėmimas ³ , pilvo skausmas ¹	Gastritas ¹ , pilvo pūtimas ¹ , dispepsija ¹ , flatulencija ¹ , paralyžinis žarnų nepraeinamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ¹	Dilgėlinė ¹
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Sutrikusi inkstų funkcija ¹ , inkstų nepakankamumas ¹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas ¹ , reakcijos infuzijos vietoje ¹	

Organų sistemų grupė	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
Tyrimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ³ , padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ³ , padidėjęs transaminazių aktyvumas ² , pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ² , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje ² , padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas ²	Teigiamas Kumbso mėginys ³ , padidėjęs gama glutamiltranspeptidazės (GGT) aktyvumas serume ¹ , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas serume ¹ , teigiamas <i>Clostridioides</i> testo rezultatas ²

¹ Specifinės reakcijos, nustatytos komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis, ūminiu pielonefritu ir komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi Zerbaxa (po 1 g / 0,5 g dozę leidžiant į veną kas 8 valandas) ne ilgiau kaip 14 dienų.

² Specifinės reakcijos, nustatytos ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliaciją susijusią pneumoniją, sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi Zerbaxa (po 2 g / 1 g dozę leidžiant į veną kas 8 valandas) ne ilgiau kaip 14 dienų.

³ Pasireiškusios vaistinio preparato skiriant visoms indikacijoms: komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis, ūminiu pielonefritu, komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis ir ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliaciją susijusią pneumoniją, sergantiems pacientams.

Vaikų populiacija

Saugumo savybių vertinimas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 18 metų pagrįstas gautais saugumo duomenimis iš dviejų klinikinių tyrimų, kurių metu 70 pacientų, sirgusių komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis, ir 100 pacientų, sirgusių komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis (įskaitant ūminį pielonefritą), buvo skiriama Zerbaxa. Šiems 170 vaikų nustatytas saugumo savybių pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytąjį pobūdį suaugusiesiems, sirgusiems komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis ir komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis (įskaitant ūminį pielonefritą). Vaikų populiacijoje buvo pastebėtos trys papildomos nepageidaujamos reakcijos: neutropenija, padidėjęs apetitas ir pakitęs skonio pojūtis (visų dažnio kategorija „dažnas“). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$ bendrais vaikų II fazės klinikinių tyrimų duomenimis), pasireiškusios Zerbaxa gydomiems pacientams, buvo viduriavimas, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ir padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas. Saugumo duomenų jaunesniems kaip 3 mėnesių pacientams, sergantiems komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis, yra nedaug.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių tyrimų rodmenys

Vartojant Zerbaxa tiesioginio Kumbso mėginio rezultatas gali tapti teigiamu. Klinikinių komplikuočių intraabdominalinių infekcijų ir komplikuočių šlapimo takų infekcijų tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji pacientai, metu serologinės konversijos į teigiamą tiesioginio Kumbso mėginio rezultatą dažnis buvo 0,2 % Zerbaxa vartojusių pacientų grupėje ir 0 % palyginamąjį preparatą vartojusiųjų grupėje. Klinikinio ligoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, tyrimo, kuriame dalyvavo suaugusieji pacientai, metu serologinės konversijos į teigiamą tiesioginio Kumbso mėginio rezultatą dažnis buvo 31,2 % Zerbaxa vartojusių pacientų grupėje ir 3,6 % meropenemo vartojusiųjų grupėje. Klinikinio komplikuotos intraabdominalinės infekcijos tyrimo, kuriame dalyvavo vaikai, metu serologinės konversijos į teigiamą tiesioginio Kumbso mėginio rezultatą dažnis buvo 45,3 % Zerbaxa vartojusių pacientų grupėje ir 33,3 % meropenemo vartojusiųjų grupėje. Klinikinio komplikuotos šlapimo takų infekcijos tyrimo, kuriame dalyvavo vaikai, metu serologinės konversijos į teigiamą tiesioginio Kumbso mėginio rezultatą dažnis buvo 29,7 % Zerbaxa vartojusių pacientų grupėje ir 8,7 % meropenemo vartojusiųjų grupėje. Vis dėlto klinikinių tyrimų metu hemolizę rodančių duomenų negauta nei vienos tiriamosios grupės pacientams, kuriems tiesioginio Kumbso mėginio rezultatas pasidarė teigiamu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Zerbaxa perdozavimo patirties nėra. Didžiausia vienkartinė Zerbaxa dozė klinikinių tyrimų metu buvo 3 g ceftolozano ir 1,5 g tazobaktamo (ją vartojo sveiki savanoriai).

Perdozavus reikia nutraukti Zerbaxa vartojimą ir taikyti bendrą palaikomąjį gydymą. Zerbaxa galima pašalinti atliekant hemodializę. Maždaug 66 % ceftolozano, 56 % tazobaktamo ir 51 % tazobaktamo metabolito M1 buvo pašalinta dialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antibakteriniai vaistiniai preparatai, kiti cefalosporinai ir penemai, ATC kodas – J01DI54.

Veikimo mechanizmas

Ceftolozanas priklauso antimikrobinų vaistinių preparatų cefalosporinų klasei. Ceftolozanas veikia baktericidiškai, jungdamasis su svarbiais penicilinus prijungiančiais baltymais (angl. *penicillin-binding proteins*, PBP), sukeldamas bakterijų ląstelių sienelių sintezės slopinimą ir tolesnę ląstelių mirtį.

Tazobaktamas yra beta laktamas, struktūra susijęs su penicilinais. Jis yra daugelio molekulinės A klasės beta laktamazių (įskaitant CTX-M, SHV ir TEM fermentus) inhibitorius (žr. toliau).

Atsparumo mechanizmai

Bakterijų atsparumo ceftolozanui ir tazobaktamui mechanizmai yra šie:

- i. Beta-laktamazių, kurios gali hidrolizuoti ceftolozaną ir kurių neslopina tazobaktamas, gamyba (žr. žemiau);
- ii. PBP modifikavimas.

Tazobaktamas neslopina jokio A klasės fermento.

Be to, tazobaktamas neslopina šių beta laktamazių:

- i. AmpC, kurias gamina enterobakterijos;
- ii. Karbapenemazių serino pagrindu (pvz., *Klebsiella pneumoniae* gaminamų karbapenemazių [KPK]);
- iii. Metallo-beta-laktamazių (pvz., Nju Delio metalo-beta-laktamazės [NDM]);
- iv. Ambler D klasės beta laktamazių (OXA-karbapenemazių).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Tiriant gyvūnų infekcijos modelius nustatyta, kad geriausiai numatyti ceftolozano veiksmingumą leidžia laikas, kurį jo koncentracija plazmoje viršija minimalią slopinamąją infekcijos sukėlėjui.

Nustatyta, kad tazobaktamo farmakodinaminis rodmuo, susijęs su veiksmingumu, yra procentinė vartojimo intervalo dalis, kurią jo koncentracija plazmoje viršija ribinę (%T > ribą). Nustatyta, kad

laikas, kuomet koncentracija viršija ribinę, yra tas rodmuo, kuris geriausiai parodo tazobaktamo veiksmingumą *in vitro* bei *in vivo* ikiklinikiniuose modeliuose.

Jautrumo tyrimų ribinės vertės

Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) nustatytos mažiausios slopinamosios koncentracijos ribinės vertės yra tokios:

Sukėlėjai	Infekcijos tipas	Minimalios slopinamosios koncentracijos (mg/l)	
		Jautrūs	Atsparūs
Enterobakterijos	Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos* Komplikuotos šlapimo takų infekcijos* Ūminis pielonefritas* Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos* Komplikuotos šlapimo takų infekcijos* Ūminis pielonefritas* Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją**	≤ 0,5	> 0,5

* Remiantis 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo skyrimo į veną kas 8 valandas duomenimis.

** Remiantis 2 g ceftolozano ir 1 g tazobaktamo skyrimo į veną kas 8 valandas duomenimis.

Klinikinis veiksmingumas veikiant specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu nustatytas veiksmingumas prieš sukėlėjus, išvardytus kiekvienai indikacijai, kurie buvo jautrūs Zerbaxa *in vitro*:

Komplikuotos intraabdominalinės infekcijos

Gramneigiamos bakterijos

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Gramteigiamos bakterijos

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplikuotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant pielonefritą

Gramneigiamos bakterijos

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Ligoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją

Gramneigiamos bakterijos

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klinikinis veiksmingumas veikiant toliau nurodytus sukėlėjus nenustatytas, nors *in vitro* tyrimai rodo, kad jie turėtų būti jautrūs Zerbaxa nesant įgytų atsparumo mechanizmų:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro duomenys rodo, kad šios rūšys nėra jautrios ceftolozanui ir tazobaktamui:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Vaikų populiacija

Zerbaxa poveikis buvo įvertintas atlikus du koduotus, atsitiktinių imčių, veikliuoju preparatu kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo vaikai nuo gimimo (apibrėžiamas kaip > 32 savaičių gestacinis amžius ir ≥ 7 dienos po gimimo) iki mažiau kaip 18 metų; viename tyrime dalyvavo komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis sirgę pacientai (jiems tiriamojo vaistinio preparato buvo skiriama kartu su metronidazolu), o kitame tyrime dalyvavo komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis ir ūminiu pielonefritu sirgę pacientai. Pirminiai šių tyrimų tikslai buvo įvertinti ceftolozano / tazobaktamo saugumą ir toleravimą; veiksmingumo vertinimas buvo antrinė aprašomoji vertinamoji baigtis. Į šiuos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami jaunesni kaip 18 metų pacientai, kurių aGFG buvo < 50 ml/min./1,73 m² (apskaičiuotas naudojant *Bedside Schwartz* lygtį). Be to, duomenų apie poveikį jaunesniems kaip 3 mėnesių pacientams, sirgusiems komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis, yra labai nedaug (Zerbaxa vartojusiųjų grupėje buvo tik vienas toks pacientas). Klinikinio išgyjimo dažnis išgyjimo vertinimo vizito metu (modifikuotoje ketintų gydyti pacientų populiacijoje [angl. MITT]) buvo 80,0 % (56 iš 70) Zerbaxa vartojusiųjų grupėje, lyginant su 100,0 % (21 iš 21) meropenemo vartojusiųjų grupėje, komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis sirgusiems vaikams. Mikrobiologinės eradikacijos dažnis išgyjimo vertinimo vizito metu (mikrobiologiškai modifikuotoje ketintų gydyti pacientų populiacijoje [angl. mMITT]) buvo 84,5 % (60 iš 71) Zerbaxa vartojusiųjų grupėje, lyginant su 87,5 % (21 iš 24) meropenemo vartojusiųjų grupėje, ūminiu pielonefritu ir komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis sirgusiems vaikams.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zerbaxa tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ligoninėje įgytos pneumonijos, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ceftolozano ir tazobaktamo C_{max} ir AUC didėja maždaug proporcingai dozei, vartojant nuo 250 mg iki 3 g vienkartinę ceftolozano dozę ir nuo 500 mg iki 1,5 g vienkartinę tazobaktamo dozę. Po daugkartinių 1 g / 0,5 g ceftolozano ir tazobaktamo arba 2 g / 1 g ceftolozano ir tazobaktamo 1 valandos i.v. infuzijų kas 8 valandas iki 10 dienų sveikiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija

normali, pastebimo ceftolozano ir tazobaktamo kaupimosi nenustatyta. Ceftolozano ar tazobaktamo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) nepriklauso nuo dozės.

Pasiskirstymas

Ceftolozano ir tazobaktamo junginiais prie žmogaus plazmos baltymų yra mažas (atitinkamai maždaug nuo 16 % iki 21 % ir 30 %). Ceftolozano ir tazobaktamo vidutinis pusiausvyros pasiskirstymo tūris sveikiems suaugusiems vyrams ($n = 51$) po vienkartinės ceftolozano ir tazobaktamo 1 g ir 0,5 g dozės į veną buvo atitinkamai 13,5 l (variacijos koeficientas – 21 %) ir 18,2 l (variacijos koeficientas – 25 %), t.y. panašus kaip neląstelinio skysčio tūris.

Po 1 valandos trukmės intraveninių 2 g / 1 g ceftolozano ir tazobaktamo ar pagal inkstų funkciją koreguotos dozės infuzijų kas 8 valandas ventiliuojamiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo patvirtinta ar įtariama pneumonija ($N = 22$), ceftolozano ir tazobaktamo koncentracijos plaučių epitelio gleivinės skystyje visu 100 % dozavimo laikotarpiu trukmės buvo didesnės nei atitinkamai 8 $\mu\text{g/ml}$ ir 1 $\mu\text{g/ml}$. Vidutinio ceftolozano ir tazobaktamo AUC plaučių epitelyje ir nesusijungusių medžiagų plazmoje rodmenų santykio reikšmės buvo atitinkamai maždaug 50 % ir 62 %, ir šios reikšmės buvo panašios kaip ir nustatytosios sveikiems savanoriams suaugusiems asmenims (atitinkamai maždaug 61 % ir 63 %), kurie vartojo 1 g / 0,5 g ceftolozano ir tazobaktamo dozes.

Biotransformacija

Ceftolozanas pašalinamas su šlapimu nepakitęs – tai reiškia, kad jis reikšmingai nemetabolizuojamas. Tazobaktamo beta-laktamų žiedas hidrolizuojamas ir susidaro farmakologiškai neveiklus tazobaktamo metabolitas M1.

Eliminacija

Ceftolozanas, tazobaktamas ir tazobaktamo metabolitas M1 pašalinami pro inkstus. Po vienkartinės 1 g / 0,5 g i.v. ceftolozano ir tazobaktamo dozės vartojimo sveikiems suaugusiems vyrams daugiau nei 95 % ceftolozano pašalinama su šlapimu nepakitusio. Daugiau nei 80 % tazobaktamo pašalinama nepakitusio, likusi dalis – kaip tazobaktamo metabolitas M1. Po vienkartinės ceftolozano ir tazobaktamo dozės vartojimo ceftolozano inkstų klirensas (3,41-6,69 l/val.) buvo panašus į plazmos klirensą (4,10-6,73 l/val.) ir neprijungusios frakcijos filtracijos glomeruluose greitį – tai rodo ceftolozano šalinimą pro inkstus glomerulų filtracijos būdu.

Vidutinis galutinis ceftolozano ir tazobaktamo pusinės eliminacijos laikas sveikiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija normali, yra atitinkamai maždaug 3 valandos ir 1 valanda.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ceftolozano ir tazobaktamo C_{max} ir AUC didėja proporcingai dozei. Kartotiniai infuzuojant iki 2 g ir 1 g i.v. kas 8 valandas iki 10 dienų sveikiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija normali, ceftolozano ir tazobaktamo koncentracija plazmoje reikšmingai nedidėja. Ceftolozano pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) nepriklauso nuo dozės.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Ceftolozanas ir tazobaktamas bei tazobaktamo metabolitas M1 pašalinami pro inkstus.

Suaugusiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų sutrikimas, pagal dozę normalizuotas ceftolozano AUC geometrinis vidurkis padidėjo atitinkamai iki 1,26, 2,5 ir 5 kartų, palyginti su sveikais suaugusiais tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Atitinkamai pagal dozę normalizuotas tazobaktamo AUC geometrinis vidurkis padidėjo maždaug iki 1,3, 2 ir 4 kartų. Kad sisteminė ekspozicija būtų panaši kaip esant normaliai inkstų funkcijai, reikia koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems, sergantiems terminalinės stadijos inkstų liga, kuriems taikoma hemodializė, maždaug du trečdaliai ceftolozano ir tazobaktamo dozės pašalinama hemodialize. Suaugusiesiems pacientams, kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga, kai taikoma hemodializė, bei kuriems nustatytos komplikotos intraabdominalinės infekcijos ar komplikotos šlapimo takų infekcijos (įskaitant ūminį pielonefritą), rekomenduojama vienkartinė smūginė 500 mg/250 mg ceftolozano ir tazobaktamo dozė, po kurios likusį gydymo laikotarpį kas 8 valandas vartojama 100 mg/50 mg palaikomoji ceftolozano ir tazobaktamo dozė. Suaugusiesiems pacientams, kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga, kai taikoma hemodializė, bei kuriems nustatyta lignoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, rekomenduojama vienkartinė smūginė 1,5 g/0,75 g ceftolozano ir tazobaktamo dozė, po kurios likusį gydymo laikotarpį kas 8 valandas vartojama 300 mg/150 mg palaikomoji ceftolozano ir tazobaktamo dozė. Atlikus hemodializę, dozę reikia skirti iš karto po jos (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjęs inkstų klirensas

Suleidus vieną 1 valandos trukmės intraveninę 2 g / 1 g ceftolozano ir tazobaktamo infuziją kritinės būklės suaugusiesiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis arba lygus 180 ml/min. (N = 10), vidutinis galutinės pusinės ceftolozano ir tazobaktamo eliminacijos laikas buvo atitinkamai 2,6 valandos ir 1,5 valandos. Didesnė nei 8 µg/ml nesusijungusio ceftolozano koncentracija plazmoje užfiksuota daugiau kaip 70 % per 8 valandų trukmės laikotarpį; didesnė nei 1 µg/ml nesusijungusio tazobaktamo koncentracija plazmoje užfiksuota daugiau kaip 60 % per 8 valandų trukmės laikotarpį. Lignoninėje įgyta pneumonija, įskaitant su ventiliacija susijusią pneumoniją, sergantiems suaugusiesiems pacientams, kuriems yra padidėjęs inkstų klirensas, ceftolozano ir tazobaktamo dozių koreguoti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Ceftolozanas ir tazobaktamas kepenyse nemetabolizuojami, todėl jų sisteminio klirenso kepenų sutrikimas veikti neturėtų. Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, ceftolozano ir tazobaktamo dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Ceftolozano ir tazobaktamo populiacinė farmakokinetikos analizė kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų dėl amžiaus neparodė. Ceftolozano ir tazobaktamo dozės koreguoti vien dėl amžiaus nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Zerbaxa dozavimo rekomendacijos vaikams, sergantiems komplikotomis intraabdominalinėmis infekcijomis ar komplikotomis šlapimo takų infekcijomis (įskaitant ūminį pielonefritą), pateikiamos 2 lentelėje 4.2 skyriuje.

Ceftolozano ir tazobaktamo farmakokinetinės savybės vaikams (jaunesniems kaip 18 metų) buvo įvertintos atlikus vieną I fazės (kai buvo nustatytos ar įtartos gramneigiamų mikroorganizmų sukeltos infekcijos) ir du II fazės tyrimus (kai buvo nustatytos komplikotos intraabdominalinės infekcijos ar komplikotos šlapimo takų infekcijos, įskaitant ūminį pielonefritą). Buvo apibendrinti šių trijų tyrimų duomenys ir atliktas populiacinės farmakokinetikos duomenų modeliavimas, siekiant įvertinti individualius pusiausvyrinės apykaitos AUC ir C_{max} rodmenis vaikams, o taip pat modeliuojant nustatyti tikimybę pasiekti tikslinius FK/FD rodmenis.

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatyti individualūs ceftolozano ir tazobaktamo AUC ir C_{max} rodmenys vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų, sirgusiems komplikotomis intraabdominalinėmis infekcijomis ar komplikotomis šlapimo takų infekcijomis, iš esmės buvo panašūs į nustatytuosius suaugusiesiems pacientams. Ceftolozano ir tazobaktamo vartojimo patirties jaunesniems kaip 2 metų vaikams yra nedaug. Šiems vaikams rekomenduojamas dozavimo režimas buvo pagrįstas populiacinės farmakokinetikos modeliavimo duomenimis; nesitikima kliniškai reikšmingų pusiausvyrinės apykaitos AUC ir C_{max} rodmenų skirtumų jaunesniems kaip 2 metų vaikams, lyginant su vyresniais vaikais ir suaugusiaisiais.

Klinikinių farmakokinetikos duomenų vaikams, kurių aGFG buvo ≤ 50 ml/min./1,73 m² ir kurie sirgo komplikuotomis intraabdominalinėmis infekcijomis ar komplikuotomis šlapimo takų infekcijomis, buvo nepakankamai, kad būtų galima rekomenduoti dozavimo režimą šiems vaikams, kurių aGFG yra ≤ 50 ml/min./1,73 m².

Lytis

Ceftolozano ir tazobaktamo populiacinė farmakokinetikos analizė kliniškai reikšmingų ceftolozano ir tazobaktamo AUC rodmenų skirtumų pagal lytį neparodė. Dozės koreguoti pagal lytį nereikia.

Rasė

Ceftolozano ir tazobaktamo populiacinė farmakokinetikos analizė neparodė kliniškai reikšmingų ceftolozano ir tazobaktamo AUC skirtumų europidų rasės atstovams, palyginus su kitomis etninėmis grupėmis. Dozės koreguoti pagal rasę nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo suaugusiems gyvūnams ir jų jaunikliams bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ceftolozano ir tazobaktamo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra: žiurkių patelėms vaikingumo ir žindymo metu leidžiant 300 mg/kg ir 1 000 mg/kg ceftolozano per parą, jaunikliams sumažėjo akustinis krūptelėjimo refleksas 60-ąją postnatalinio laikotarpio dieną (PND). Žiurkėms leidžiant 300 mg/kg per parą, ceftolozano ekspozicijos plazmoje (AUC) reikšmė buvo mažesnė nei ceftolozano AUC plazmoje reikšmė, susidaranti žmogui skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę po 2 gramus kas 8 valandas.

Žiurkėms leidus tazobaktamo į pilvaplėvės ertmę, nustatyti perinatalinio ir (arba) postnatalinio vystymosi sutrikimai (sumažėjęs jauniklių svoris, padažnėję negyvų palikuonių atsivedimo atvejai, padidėjęs jauniklių mirtingumas) ir kartu toksinis poveikis patelėms.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad viena iš veikliųjų medžiagų, ceftolozanas, gali kelti riziką vandens paviršiaus organizmams (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Argininas
Bevandenė citrinų rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Nustatyta, kad ištirpintas ir praskiestas vaistinis preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas laikant kambario temperatūroje arba 4 paras laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis vaistinis preparatas yra jautrus šviesai, todėl, jei laikomas ne gamintojo pakuotėje, jį reikia saugoti nuo šviesos.

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis nėra iš karto vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C - 8 °C temperatūroje trukmė turi neviršyti 24 valandų, išskyrus tuos atvejus kai buvo tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml flakonas (I tipo skaidraus stiklo) su kamščiu (brombutilo kaučiuko) ir nuplėsiama plomba.

Pakuotėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Infuzinį tirpalą reikia ruošti aseptiškai.

Dozių ruošimas

Kiekviename flakone esančius miltelius infuzinio tirpalo koncentratui ištirpinkite 10 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo. Į flakoną suleisdę tirpiklio, jį švelniai pakratykite, kad ištirtų milteliai. Galutinis tūris flakone yra maždaug 11,4 ml. Gaunama maždaug 132 mg/ml koncentracija (88 mg/ml ceftolozano ir 44 mg/ml tazobaktamo) flakone.

DĖMESIO! PARUOŠTAS TIRPALAS NĖRA SKIRTAS IŠKART LEISTI

Zerbaxa infuzinis tirpalas yra nuo skaidraus bespalvio iki gelsvo.

Spalvos svyravimai šiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato stiprumui.

Žiūrėkite 4.2 skyrių, kuriame nurodytos rekomenduojamos Zerbaxa dozavimo schemas, atsižvelgiant į indikaciją ir inkstų funkciją. Kiekvienos dozės paruošimas nurodytas toliau.

Suaugusiesiems skirtų dozių paruošimo INFUZINIAME MAIŠELYJE instrukcijos

Kaip paruošti 2 g ceftolozano ir 1 g tazobaktamo dozę: švirkštu įtraukite visą dviejų paruoštų flakonų turinį (po maždaug 11,4 ml kiekviename flakone) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 1,5 g ceftolozano ir 0,75 g tazobaktamo dozę: švirkštu įtraukite visą vieno paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml vienam flakone) ir 5,7 ml tirpalo iš antrojo paruošto flakono bei suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo dozė: švirkštu įtraukite visą paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 500 mg ceftolozano ir 250 mg tazobaktamo dozė: iš paruošto flakono įtraukite 5,7 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 300 mg ceftolozano ir 150 mg tazobaktamo dozė: iš paruošto flakono įtraukite 3,5 ml tirpalo ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 250 mg ceftolozano ir 125 mg tazobaktamo dozė: iš paruošto flakono įtraukite 2,9 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 100 mg ceftolozano ir 50 mg tazobaktamo dozė: iš paruošto flakono įtraukite 1,2 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Vaikams skirtų dozių paruošimo INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE instrukcijos

PASTABA. Toliau pateiktoje procedūroje aprašomi veiksmai, kaip paruošti 100 ml tūrio galutinį tirpalą, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano ir 5 mg/ml tazobaktamo koncentracija. Šio galutinio tirpalo tūris, kurį reikia suleisti vaikui, nustatomas apskaičiavus pagal paciento kūno svorį tinkamą dozę (žr. 4.2 skyrių). Toliau pateikiami išsamūs veiksmai ir apskaičiavimai.

- Galutinio tirpalo (100 ml tūrio, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano ir 5 mg/ml tazobaktamo) paruošimas: švirkštu įtraukite visą paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 89 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.
- Reikiamo galutinio infuzinio tirpalo tūrio paruošimas:
 - Apskaičiuokite reikiamą Zerbaxa kiekį (miligramais), kad vaikui būtų suleista tinkama dozė. Atsižvelgiant į šią dozę miligramais, apskaičiuokite reikiamą galutinio tirpalo, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano / 5 mg/ml tazobaktamo, tūrį, kurį reikia suleisti pacientui. Vadovaukitės toliau pateikta 5 lentelė, kad pasitikrintumėte savo skaičiavimus. Atkreipkite dėmesį, kad ši lentelė NEAPIMA visų galimų apskaičiuotų dozių, tačiau ja galima vadovautis nustatant apytikslį tūrį ir patikrinant savo skaičiavimus.
 - Suleiskite atitinkamą apskaičiuotą galutinio tirpalo tūrį į tinkamo tūrio infuzinį maišelį arba įtraukite jį į infuzinį švirkštą. 5 lentelėje nurodytos reikšmės yra apytikslės, todėl gali reikėti suapvalinti iki artimiausios atitinkamo dydžio infuzinio švirkšto padalos.

5 lentelė. Zerbaxa paruošimas vaikams (nuo gimimo* iki mažiau kaip 18 metų) iš 100 ml tūrio galutinio tirpalo, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano / 5 mg/ml tazobaktamo

Zerbaxa dozė (mg/kg)	Kūno svoris (kg)	Apskaičiuotas ceftolozano kiekis (mg)	Apskaičiuotas tazobaktamo kiekis (mg)	Galutinio tirpalo tūris, kurį reikia suleisti pacientui (ml)
20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobaktamo**	50 ir didesnis	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

* Apibrėžiamas kaip > 32 savaičių gestacinis amžius ir ≥ 7 dienos po gimimo.

** > 50 kg sveriantiems vaikams, kurių aGFG yra > 50 ml/min./1,73 m², negalima viršyti didžiausios 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobaktamo dozės.

Viena iš veikliųjų medžiagų, ceftolozanas, gali turėti kenksmingą poveikį, jeigu pasiektų vandens aplinką (žr. 5.3 skyrių). Nesuvaldyto vaistinio preparato ar atliekų negalima išmesti į kanalizaciją. Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1032/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugsėjo 18 d.
 Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zerbaxa 1 g / 0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
ceftolozanas / tazobaktamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra ceftolozano sulfato, atitinkančio 1 g ceftolozano, ir tazobaktamo natrio druskos, atitinkančios 0,5 g tazobaktamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, argininas, bevandenė citrinų rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1032/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Zerbaxa 1 g / 0,5 g milteliai koncentratui
ceftolozanas / tazobaktamas

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti i.v. ištirpinus ir praskiedus

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zerbaxa 1 g / 0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui ceftolozanas / tazobaktamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zerbaxa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Zerbaxa
3. Kaip vartoti Zerbaxa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zerbaxa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zerbaxa ir kam jis vartojamas

Zerbaxa yra vaistas, skirtas įvairioms bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti. Jo sudėtyje yra 2 veikliosios medžiagos:

- ceftolozanas (cefalosporinų grupės antibiotikas, kuris gali sunaikinti tam tikras infekcijas sukeliančias bakterijas);
- tazobaktamas, kuris blokuoja tam tikrus fermentus, vadinamus beta laktamazėmis. Šie fermentai nulemia bakterijų atsparumą ceftolozanui, kadangi suardo šį antibiotiką dar jam nepradėjus veikti. Blokuodamas šiuos fermentus, tazobaktamas padidina ceftolozano veiksmingumą bakterijoms naikinti.

Zerbaxa vartojamas visų amžiaus grupių pacientams komplikuotoms pilvo ertmės, inkstų ir šlapimo takų infekcinėms ligoms gydyti.

Zerbaxa taip pat vartojamas suaugusiesiems plaučių infekcijai, vadinamai plaučių uždegimu (arba pneumonija), gydyti.

2. Kas žinotina prieš leidžiant Zerbaxa

Zerbaxa Jums leisti negalima

- jeigu yra alergija ceftolozanui, tazobaktamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija vaistams, kurie vadinami cefalosporiniais;
- jeigu tam tikri kiti antibiotikai (pvz., penicilinai arba karbapenemai) buvo sukėlę sunkią alerginę reakciją (pvz., stiprų odos lupimąsi, veido, plaštakų, pėdų, lūpų, liežuvio ar gerklų patinimą, rijimo ar kvėpavimo pasunkėjimą).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zerbaxa, jeigu žinote, kad Jums yra arba anksčiau buvo alergija cefalosporinams, penicilinams ar kitiems antibiotikams.

Jeigu, vartodami Zerbaxa, pradėtumėte viduriuoti, pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku.

Vartojant Zerbaxa arba vėliau gali pasireikšti šiam vaistui nejautrių bakterijų arba grybelių sukeltų infekcijų. Jeigu manytumėte, kad galbūt susirgote kita infekcine liga, apie tai pasakykite gydytojui.

Zerbaxa kartais sukelia antikūnų, reaguojančių su raudonaisiais kraujo kūneliais, susidarymą. Jeigu sužinotumėte, kad Jūsų kraujo tyrimo, vadinamo Kumbso mėginiu, duomenys neatitinka normos, tai pasakykite gydytojui, jog vartojate arba neseniai vartojote Zerbaxa.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams iki 18 metų plaučių uždegimui gydyti, nes nepakanka informacijos apie vartojimą šioje amžiaus grupėje šiai infekcijai gydyti.

Kiti vaistai ir Zerbaxa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali sąveikauti su ceftolozanu ir tazobaktamu. Tarp tokių vaistų yra:

- probenecidas (vaistas nuo podagros). Vartojant šį vaistą, gali pailgėti laikas, per kurį tazobaktamas pašalinamas iš organizmo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Ar Jums vartoti Zerbaxa nėštumo metu, nuspręs gydytojas.

Jeigu žindote kūdikį, tai gydytojas patars, ar nutraukti žindymą, ar nevertoti Zerbaxa, atsižvelgdamas į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zerbaxa gali sukelti galvos svaigimą, dėl kurio gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Zerbaxa sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 230 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 11,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Flakono turinį ištirpinus 10 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo, kiekviename flakone yra 265 mg natrio. Tai atitinka 13,3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Zerbaxa

Gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas infuzuos (sulašins) Jums šį vaistą į veną per 1 valandą. Jums leidžiama vaisto dozė priklauso nuo to, ar Jums yra inkstų sutrikimų.

Dozė priklausys nuo Jums nustatyto infekcijos tipo, nuo infekcijos pasireiškimo vietos Jūsų organizme ir nuo infekcijos sunkumo. Gydytojas nuspręs, kokią dozę Jums paskirti.

Vartojimas suaugusiesiems

Rekomenduojama Zerbaxa dozė yra 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo arba 2 g ceftolozano ir 1 g tazobaktamo, kuri suleidžiama kas 8 valandas į veną (tiesiai į kraują).

Gydymas Zerbaxa paprastai trunka nuo 4 iki 14 dienų, priklausomai nuo infekcijos sunkumo bei vietos ir nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama Zerbaxa dozė yra 20 mg/kg ceftolozano ir 10 mg/kg tazobaktamo, kuri suleidžiama kas 8 valandas į veną (tiesiai į kraują). Dozė neturi viršyti 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo.

Gydymas Zerbaxa paprastai trunka nuo 5 iki 14 dienų, priklausomai nuo infekcijos sunkumo bei vietos ir nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Gydytojui gali reikėti sumažinti Zerbaxa dozę arba nuspręsti, kokiais intervalais Jums šio vaisto leisti. Gydytojas taip pat gali nuspręsti iširti Jūsų kraują, kad įsitikintų, ar vartojama tinkama dozė, ypač jeigu tenka vartoti šį vaistą ilgai.

Ką daryti Jums suleidus per didelę Zerbaxa dozę?

Kadangi šį vaistą leidžia gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas, nėra tikėtina, kad Jums suleis per didelę Zerbaxa dozę. Vis dėlto jeigu dėl ko nors nerimautumėte, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

Nustojus Jums leisti Zerbaxa

Jeigu manote, kad Jums nebuvo suleista Zerbaxa dozė, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškėtų kuris nors iš šių simptomų, kadangi Jums gali prireikti skubaus gydymo:

- staigus lūpų, veido, gerklės ar liežuvio tinimas, didelis išbėrimas arba rijimo ar kvėpavimo sutrikimų. Jie gali rodyti sunkią alerginę reakciją (anafilaksiją), kuri gali būti pavojinga gyvybei;
- stiprus ar nepraeinantis viduriavimas arba kraujas ar gleivės išmatose (vartojant Zerbaxa arba vėliau). Tokiu atveju negalima vartoti vaistų, kurie stabdo arba slopina žarnų judesius (peristaltiką).

Suaugusiesiems pacientams, kurie gydomi nuo komplikuo­tu­pilvo ertmės ar inkstų ir šlapimo takų infekcinių ligų

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

galvos skausmas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (nustatomas tiriant kraują), išbėrimas, karščiavimas (didelė temperatūra), sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kalio kiekis (nustatomas tiriant kraują), padidėjęs tam tikrų kraujo kūnelių (trombocitų) kiekis, svaigulys, nerimas, pablogėjęs miegas, reakcijos infuzijos vietoje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

C. difficile bakterijų sukeltas storosios žarnos uždegimas, skrandžio uždegimas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, dujų skrandyje ar žarnose perteklius, žarnos užsikimšimas, burnos ertmės grybelinė infekcija (pienligė), mieliagybių sukelta moters lyties organų infekcija, šlapimo takų grybelinė infekcija, padidėjęs cukraus (gliukozės) kiekis (nustatomas tiriant kraują), sumažėjęs magnio kiekis (nustatomas tiriant kraują), sumažėjęs fosfato kiekis (nustatomas tiriant kraują), išeminis insultas (insultas dėl sutrikusios smegenų kraujotakos), venos sudirgimas arba uždegimas injekcijos vietoje, venos trombozė (krešulys venoje), mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis), prieširdžių virpėjimas (dažni arba nereguliarūs širdies susitraukimai), dažnas širdies plakimas, krūtinės angina (krūtinės skausmas, gniaužimas, spaudimas ar sunkumas), niežintis odos išbėrimas ar paburkimas, dilgėlinė, teigiamas Kumbso mėginys (tai kraujo tyrimas, kurio metu nustatomi su Jūsų raudonosiomis kraujo ląstelėmis galintys kovoti antikūnai), inkstų sutrikimai, inkstų liga, dusulys.

Papildomai nustatyti šalutiniai poveikiai vaikams ir paaugliams, kurie gydomi nuo komplikuočių pilvo ertmės ar inkstų ir šlapimo takų infekcinių ligų

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
padidėjęs apetitas, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis, pakitęs skonio pojūtis.

Suaugusiesiems pacientams, kurie gydomi nuo plaučių infekcijos (plaučių uždegimo)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
C. difficile bakterijų sukeltas storosios žarnos uždegimas, viduriavimas, vėmimas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (nustatomas tiriant kraują).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

C. difficile bakterijų sukelta infekcija, teigiamas *C. difficile* bakterijų nustatymo testo rezultatas (iš išmatų mėginio), teigiamas Kumbso mėginys (tai kraujo tyrimas, kurio metu nustatomi su Jūsų raudonosiomis kraujo ląstelėmis galintys kovoti antikūnai).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zerbaxa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zerbaxa sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ceftolozanas ir tazobaktamas.
- Kiekviename flakone yra ceftolozano sulfato, atitinkančio 1 g ceftolozano, ir tazobaktamo natrio druskos, atitinkančios 0,5 g tazobaktamo. Didesnėms nei 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo dozėms pasiekti, naudojami du flakonai.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, argininas ir bevandenė citrinų rūgštis.

Zerbaxa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zerbaxa yra balti arba gelsvi milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui), tiekiami flakone.

Zerbaxa pakuotėje yra 20 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su kamščiu (brombutilo kaučiuko) ir nuplėšiama plomba.

Pakuotėje yra 10 flakonų.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 A.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

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Tirpalų ruošimas

Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Infuzinį tirpalą reikia ruošti aseptiškai.

Dozių ruošimas

Kiekviename flakone esančius miltelius infuzinio tirpalo koncentratui ištirpinkite 10 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio natrio chlorido tirpalo. Į flakoną suleidę tirpiklio, jį švelniai pakratykite, kad milteliai ištirtų. Galutinis tūris flakone yra maždaug 11,4 ml. Gaunama maždaug 132 mg/ml koncentracija (88 mg/ml ceftolozano ir 44 mg/ml tazobaktamo) flakone.

DĖMESIO! PARUOŠTAS TIRPALAS NĖRA SKIRTAS IŠKART LEISTI

Zerbaxa infuzinis tirpalas yra nuo skaidraus bespalvio iki gelsvo.

Spalvos svyravimai šiose ribose neturi įtakos vaistinio preparato stiprumui.

Nustatyta, kad ištirpintas ir praskiestas vaistinis preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas laikant kambario temperatūroje arba 4 paras laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Šis vaistinis preparatas yra jautrus šviesai, todėl, jei laikomas ne gamintojo pakuotėje, jį reikia saugoti nuo šviesos.

Žiūrėkite Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių, kuriame nurodytos rekomenduojamos Zerbaxa dozavimo schemas, atsižvelgiant į indikaciją ir inkstų funkciją. Kiekvienos dozės paruošimas nurodytas toliau.

Suaugusiesiems skirtų dozių paruošimo INFUZINIAME MAIŠELYJE instrukcijos

Kaip paruošti 2 g ceftolozano ir 1 g tazobaktamo dozę: švirkštu įtraukite visą dviejų paruoštų flakonų turinį (po maždaug 11,4 ml kiekviename flakone) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 1,5 g ceftolozano ir 0,75 g tazobaktamo dozę: švirkštu įtraukite visą vieno paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml vienam flakone) ir 5,7 ml tirpalo iš antrojo paruošto flakono bei suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 1 g ceftolozano ir 0,5 g tazobaktamo dozę: švirkštu įtraukite visą paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 500 mg ceftolozano ir 250 mg tazobaktamo dozę: iš paruošto flakono įtraukite 5,7 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 300 mg ceftolozano ir 150 mg tazobaktamo dozę: iš paruošto flakono įtraukite 3,5 ml tirpalo ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 250 mg ceftolozano ir 125 mg tazobaktamo dozę: iš paruošto flakono įtraukite 2,9 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Kaip paruošti 100 mg ceftolozano ir 50 mg tazobaktamo dozę: iš paruošto flakono įtraukite 1,2 ml ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 100 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.

Vaikams skirtų dozių paruošimo INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE instrukcijos

PASTABA. Toliau pateiktoje procedūroje aprašomi veiksmai, kaip paruošti 100 ml tūrio galutinį tirpalą, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano ir 5 mg/ml tazobaktamo koncentracija. Šio galutinio tirpalo tūris, kurį reikia suleisti vaikui, nustatomas apskaičiavus pagal paciento kūno svorį tinkamą dozę (žr. Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių). Toliau pateikiami išsamūs veiksmai ir apskaičiavimai.

- Galutinio tirpalo (100 ml tūrio, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano ir 5 mg/ml tazobaktamo) paruošimas: švirkštu įtraukite visą paruošto flakono turinį (maždaug 11,4 ml) ir suleiskite į infuzinį maišelį, kuriame yra 89 ml 0,9 % natrio chlorido injekcinio (fiziologinio) tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo.
- Reikiamo galutinio infuzinio tirpalo tūrio paruošimas:
 - Apskaičiuokite reikiamą Zerbaxa kiekį (miligramais), kad vaikui būtų suleista tinkama dozė. Atsižvelgiant į šią dozę miligramais, apskaičiuokite reikiamą galutinio tirpalo, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano / 5 mg/ml tazobaktamo, tūrį, kurį reikia suleisti pacientui. Vadovaukitės toliau pateikta 1 lentelė, kad pasitikrintumėte savo skaičiavimus. Atkreipkite dėmesį, kad ši lentelė NEAPIMA visų galimų apskaičiuotų dozių, tačiau ja galima vadovautis nustatant apytikslį tūrį ir patikrinant savo skaičiavimus.
 - Suleiskite atitinkamą apskaičiuotą galutinio tirpalo tūrį į tinkamo tūrio infuzinį maišelį arba įtraukite jį į infuzinį švirkštą. 1 lentelėje nurodytos reikšmės yra apytikslės, todėl gali reikėti suapvalinti iki artimiausios atitinkamo dydžio infuzinio švirkšto padalos.

1 lentelė. Zerbaxa paruošimas vaikams (nuo gimimo* iki mažiau kaip 18 metų) iš 100 ml tūrio galutinio tirpalo, kuriame yra 10 mg/ml ceftolozano / 5 mg/ml tazobaktamo

Zerbaxa dozė (mg/kg)	Kūno svoris (kg)	Apskaičiuotas ceftolozano kiekis (mg)	Apskaičiuotas tazobaktamo kiekis (mg)	Galutinio tirpalo tūris, kurį reikia suleisti pacientui (ml)
20 mg/kg ceftolozano / 10 mg/kg tazobaktamo**	50 ir didesnis	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	

* Apibrėžiamas kaip > 32 savaičių gestacinis amžius ir ≥ 7 dienos po gimimo.

** > 50 kg sveriantiems vaikams, kurių aGFG yra > 50 ml/min./1,73 m², negalima viršyti didžiausios 1 g ceftolozano / 0,5 g tazobaktamo dozės.

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis nėra iš karto vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C - 8 °C temperatūroje trukmė turi neviršyti 24 valandų, išskyrus tuos atvejus kai buvo tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Viena iš veikliųjų medžiagų, ceftolozanas, gali turėti kenksmingą poveikį, jeigu pasiektų vandens aplinką. Nesuvartoto vaistinio preparato ar atliekų negalima išmesti į kanalizaciją. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.