

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna (*ceftolozan*), un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma (*tazobactam*).

Pēc atšķaidīšanas ar 10 ml šķīdinātāja, kopējais šķīduma daudzums flakonā ir 11,4 ml, kas satur 88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 10 mmol (230 mg) nātrija.

Pulveri izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, flakons satur 11,5 mmol (265 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts līdz dzeltenīgs pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zerbaxa ir paredzēts šādu infekciju ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- komplikētas intraabdominālas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūts pielonefrīts;
- komplikētas urīnceļu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zerbaxa ir paredzēts arī šādas infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- intrahospitālā pneimonija (IHP), arī ar elpināšanu saistīta pneimonija (ESP).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibiotiku lietošanu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā intravenozi ievadāmo devu shēma pieaugušiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 50 ml/min parādīta 1. tabulā atkarībā no infekcijas veida.

**1. tabula. Zerbaxa intravenozā deva atkarībā no infekcijas veida pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) ar kreatinīna klīrensu\* > 50ml/min**

Infekcijas veids	Deva	Biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
Komplicēta intraabdomināla infekcija**	1 g ceftolozāna/ 0,5 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	4–14 dienas
Komplicēta urīnceļu infekcija Akūts pielonefrīts	1 g ceftolozāna/ 0,5 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	7 dienas
Intrahospitalā pneimonija, arī ar elpināšanu saistīta pneimonija***	2 g ceftolozāna/ 1 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	8-14 dienas

\*Kreatinīna klīrenss ir aprēķināts, izmantojot Kokrofta-Golta formulu.

\*\*Ja ir aizdomas par anaerobiem patogēniem, jālieto kombinācijā ar metronidazolu.

\*\*\*Lieto kombinācijā ar antibakteriālu līdzekli, kas ir aktīvs pret gram-pozitīviem patogēniem, ja ir zināms vai ir aizdomas, ka tie var veicināt infekcijas procesu.

Pediatriem pacientiem ar aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGFĀ) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ieteicamā intravenozi ievadāmo devu shēma atkarībā no infekcijas veida ir parādīta 2. tabulā.

**2. tabula. Zerbaxa intravenozā deva pediatriem pacientiem (no dzimšanas\* līdz 18 gadu vecumam) ar aGFĀ\*\* > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Infekcijas veids	Deva	Biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
Komplicēta intraabdomināla infekcija***	20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma līdz maksimālajai devai, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma****	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	5-14 dienas*****
Komplicēta urīnceļu infekcija Akūts pielonefrīts	20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma līdz maksimālajai devai, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma****	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	7-14 dienas*****

\*Definēts kā gestācijas vecums >32 nedēļas un ≥ 7 dienas pēc dzimšanas brīža.

\*\*aGFĀ aprēķināts, izmantojot *Bedside Schwartz* vienādojumu.

\*\*\*Ja ir aizdomas, ka patogēns ir anaerobs mikroorganisms, jālieto kombinācijā ar metronidazolu.

\*\*\*\*Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

\*\*\*\*\*Norādītais kopējais terapijas ilgums var ietvert intravenozu Zerbaxa lietošanu un tai sekojošu piemērotu perorālu terapiju.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)*

Gados vecākiem pacientiem, pamatojoties tikai uz vecumu, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss > 50 ml/min), deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušiem pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, devas pielāgošana norādīta 3. tabulā (skatīt 5.1. un 6.6. apakšpunktu).

**3. tabula. Ieteicamās Zerbaxa intravenozās devas shēmas pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) ar kreatinīna klīrensu\* ≤ 50 ml/min**

Aprēķinātais kreatinīna klīrenss (ml/min)*	Komplicētas intraabdominālas infekcijas, komplikētas urīnceļu infekcijas un akūts pielonefrīts**	Intrahospitālā pneimonija, arī ar elpināšanu saistīta pneimonija**
30 līdz 50	500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās	1 g ceftolozāna/0,5 g tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās
15 līdz 29	250 mg ceftolozāna/125 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās	500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās
Nieru slimība pēdējā stadijā, kuriem veic hemodialīzi	Viena piesātinošā deva 500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma, pēc 8 stundām uzturošā deva 100 mg ceftolozāna/50 mg tazobaktāma; uzturošo devu ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku (dienās, kad veicama hemodialīze, deva jāievada pēc iespējas ātrāk pēc hemodialīzes pabeigšanas).	Viena piesātinošā deva 1,5 g ceftolozāna/0,75 g tazobaktāma, pēc 8 stundām balstdeva 300 mg ceftolozāna/150 mg tazobaktāma; balstdevu ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku (dienās, kad tiek veikta hemodialīze, pēc hemodialīzes pabeigšanas devu ievada pēc iespējas agrāk).

\* Kreatinīna klīrensu aprēķina, lietojot Kokrofta–Golta formulu.

\*\* Visas Zerbaxa devas intravenozi ievada 1 stundas laikā un ieteicamas visām indikācijām. Ārstēšanas ilgumam jāatbilst tam, kas norādīts 1. tabulā.

Informācija, lai sniegtu ieteikumus par dozēšanas shēmu pediatriem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ( $aGF\bar{A} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) vai nieru slimību terminālā stadijā, nav pietiekama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatrikā populācija*

Ceftolozāna/tazobaktāma drošums un efektivitāte, intrahospitālās pneimonijas (IHP), tai skaitā ar elpināšanu saistītas pneimonijas (ESP) ārstēšanā, to lietojot bērniem un pusaudžiem, kas nav sasnieguši 18 gadu vecumu, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Zerbaxa visas devas jāievada intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā.

*Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*  
Informāciju par nesaderību skatīt 6.2. apakšpunktā.

Instrukcijas zāļu sagatavošanai un atšķaidīšanai pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru no cefalosporīnu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem.

- Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkuru cita veida bēta laktāma grupas antibakteriālu līdzekli (piemēram, penicilīniem vai karbapenēniem).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Paaugstinātas jutības reakcijas

Iespējamās smagas un reizēm letālas paaugstinātas jutības (anafilakses) reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšanas ar ceftolozānu/tazobaktāmu laikā rodas smaga alerģiska reakcija, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un jāveic attiecīgi pasākumi.

Pacienti, kam anamnēzē ir paaugstināta jutība pret cefalosporīniem, penicilīniem vai citām bēta laktāma grupas antibiotikām, ir iespējama arī paaugstināta jutība pret ceftolozānu/tazobaktāmu.

Ceftolozāns/tazobaktāms ir kontrindicēts pacientiem, kam anamnēzē ir paaugstināta jutība pret ceftolozānu, tazobaktāmu vai cefalosporīniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ceftolozāns/tazobaktāms kontrindicēts arī pacientiem ar smagu paaugstinātu jutību (piemēram, anafilaktisku reakciju, smagu ādas reakciju) pret kāda cita veida bēta laktāma grupas antibakteriālo līdzekli (piemēram, penicilīniem vai karbapenēniem) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem bijusi jebkāda cita veida paaugstinātas jutības reakcija pret penicilīniem vai jebkuru citu bēta laktāma grupas antibiotiku, ceftolozāns/tazobaktāms jālieto uzmanīgi.

##### Ietekme uz nieru darbību

Ceftolozānu/tazobaktāmu saņēmušajiem pieaugušiem pacientiem ir novērota nieru darbības pasliktināšanās.

##### Nieru darbības traucējumi

Ceftolozāna/tazobaktāma deva jāpielāgo, ņemot vērā nieru funkciju (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tostarp pielonefrītu, ceftolozāna/tazobaktāma efektivitāte bija mazāka pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar tiem, kam ārstēšanas sākumā bija normāla vai viegli traucēta nieru darbība.

Pacienti, kam ārstēšanas sākumā ir nieru darbības traucējumi, terapijas laikā bieži jākontrolē attiecībā uz jebkurām nieru darbības pārmaiņām, turklāt pēc nepieciešamības ir jāpielāgo ceftolozāna/tazobaktāma deva.

##### Ar klīniskajiem datiem saistītie ierobežojumi

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kam bija imūnsistēmas traucējumi, pacienti ar smagu neitropēniju un pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tika veikta hemodialīze.

##### *Komplicētas intraabdominālas infekcijas*

Klīniskajā pētījumā par pieaugušiem pacientiem, kam bija komplikētas intraabdominālas infekcijas, visbiežāk noteiktā diagnoze bija aklās zarnas piedēkļa perforācija vai periapendikulārs abscess (420 jeb 43,3 % no 970 pacientiem), un 137 jeb 32,6 % šo pacientu no 420 pacientiem pirms terapijas sākšanas bija difūzs peritonīts. Aptuveni 82 % šī pētījuma dalībnieku pēc *APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)* skalas iegūto vērtējumpunktu skaits bija mazāks par 10, un 2,3 % pacientu pirms terapijas sākšanas bija bakterēmija. Klīniski novērtējamajiem pacientiem pēc ceftolozāna un tazobaktāma kombinācijas lietošanas izārstēšanas sastopamība bija 95,9 % ne vairāk kā 65 gadus veciem pacientiem (n = 293) un 87,8 % vismaz 65 gadus veciem pacientiem (n = 82).

### Komplicētas urīnceļu infekcijas

Dati par klīnisko efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar komplikētām apakšējo urīnceļu infekcijām ir ierobežoti. Randomizētā, ar aktīvi kontrolētā pētījumā 18,2 % (126 no 693) mikrobioloģiski vērtējamu pacientu bija komplikētas apakšējo urīnceļu infekcijas. 60 no šiem 126 pacientiem tika ārstēti, lietojot ceftolozāna un tazobaktāma kombināciju. Vienam no šiem 60 pacientiem pirms ārstēšanas sākšanas bija bakterēmija.

### Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja

Lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu, ziņots par kolītu, kas saistīts ar antibiotikām, un pseidomembranozu kolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo infekciju smagums var būt no vieglas līdz dzīvībai bīstamai. Tādēļ pacientiem, kuriem ceftolozāna/tazobaktāma lietošanas laikā vai uzreiz pēc tās rodas caureja, svarīgi apsvērt šo diagnozi. Šādos apstākļos jāapsver ceftolozāna/tazobaktāma terapijas pārtraukšana un atbalsta pasākumu veikšana kopā ar *Clostridioides difficile* specifisku ārstēšanu.

### Nejutīgi mikroorganismi

Ceftolozāna/tazobaktāma lietošana var veicināt nejutīgu mikroorganismu pārmērīgu savairošanos. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši pasākumi.

Ceftolozāns/tazobaktāms nav aktīvs pret baktērijām, kuras sintezē bēta laktamāzes grupas enzīmus, kas vienlaikus spēj šķelt ceftolozānu un ko nenomāc tazobaktāms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Tiešā antiglobulīna testa (Kūmsa testa) serokonversija un iespējamais hemolītiskas anēmijas risks

Ceftolozāna/tazobaktāma lietošanas laikā var rasties pozitīvs rezultāts tiešā antiglobulīna testā (DAGT) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pacientiem, kam terapijas laikā bija pozitīvs DAGT, nebija hemolīzes pazīmju.

### Nātrija saturs

Ceftolozāns/tazobaktāms satur 230 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 11,5 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Flakonā, kura saturs izšķīdināts 10 ml 0,9 % nātrija hlorīda (fizioloģiskā) šķīduma injekcijām, ir 265 mg nātrija, kas ir līdzvērtīgi 13,3 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* pētījumiem, nav sagaidāma nozīmīga zāļu mijiedarbība starp ceftolozānu/tazobaktāmu un citohroma P450 enzīmu (CYP) substrātiem, inhibitoriem un inducētājiem.

*In vitro* pētījumos pierādīja, ka ceftolozāns, tazobaktāms un tazobaktāma M1 metabolīts, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 un neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

*In vitro*, lietojot terapeitiskās koncentrācijās, plazmā ceftolozāns un tazobaktāms nebija Pgp vai BCRP substrāts, un tazobaktāms nebija OCT2 substrāts. *In vitro* dati, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, norāda, ka ceftolozāns neinhibēja P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2-K. *In vitro* dati, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, norāda, ka ne tazobaktāms, ne tazobaktāma metabolīts M1 neinhibē P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 vai BSEP transportētājus.

Tazobaktāms ir OAT1 un OAT3 substrāts. *In vitro* tazobaktāms inhibēja cilvēka OAT1 un OAT3 transportētājus; IC<sub>50</sub> vērtības attiecīgi bija 118 un 147 mkg/ml. Klīniskā pētījumā, vienlaicīgi lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu un OAT1 un OAT3 substrātu furosemīdu, netika nozīmīgi palielināts furosemīda plazmas ekspozīcijas līmenis (ģeometriski vidējie C<sub>max</sub> un AUC koeficienti attiecīgi bija

0,83 un 0,87). Tomēr aktīvās vielas, kas inhibē OAT1 vai OAT3 (piem., probenecīds), var palielināt tazobaktāma koncentrāciju plazmā.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par ceftolozāna/tazobaktāma lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Tazobaktāms šķērso placentu. Nav zināms, vai ceftolozāns šķērso placentu.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu) un neuzrāda teratogēnu ietekmi. Ceftolozāna pētījumi ar pelēm un žurkām nav uzrādījuši reproduktīvās toksicitātes pierādījumus vai teratogenitāti. Žurkām grūsnības un laktācijas laikā ievadītu ceftolozānu saistīja ar samazinātu satrūkšanās reakciju uz skaņas kairinājumu 60. postnatālajā dienā (PND) vīriešu dzimtes mazuļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zerbaxa grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku grūtniecei un auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ceftolozāns un tazobaktāms izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pilnīgi/uz laiku pārtraukt Zerbaxa terapiju, jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

##### Fertilitāte

Ceftolozāna un tazobaktāma ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta. Fertilitātes pētījumos ar žurkām nenovēroja ietekmi uz fertilitāti un pārošanos pēc intraperitoneālas tazobaktāma ievadīšanas vai intravenozas ceftolozāna ievadīšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zerbaxa var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Zerbaxa lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Zerbaxa lietošanu pieaugušiem pacientiem izvērtēja 3. fāzes ar salīdzinājuma zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām (tostarp pielonefrītu).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās parādības ( $\geq 3\%$  apvienotos 3. fāzes pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tostarp pielonefrītu) pacientiem, kuri lietoja Zerbaxa, bija slikta dūša, galvassāpes, aizcietējums, caureja un pireksija, kas parasti bija viegla vai vidēji smaga.

Zerbaxa darbība tika vērtēta 3. fāzes, ar salīdzinājuma zālēm kontrolētā klīniskā pētījumā par pieaugušiem pacientiem ar intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5\%$  3. fāzes klīniskajā pētījumā par intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju), kas radās pacientiem Zerbaxa grupā, bija caureja, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, un parasti šīs blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

#### Novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos par Zerbaxa lietošanu pieaugušajiem tika konstatētas tālāk norādītās blakusparādības. Blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas ir iegūtas atbilstoši šādam iedalījumam: bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) vai retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ) (skatīt 4. tabulu).

#### 4. tabula. Blakusparādības, kas pieaugušajiem tika novērotas ceftolozāna/tazobaktāma klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ )	Retāk (no $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$ )
Infekcijas un infestācijas	<i>Clostridioides difficile</i> kolīts <sup>2</sup>	Kandidoze, tostarp orofaringeāla un vulvovagināla <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> kolīts <sup>1</sup> , sēnīšu izraisīta urīnceļu infekcija <sup>1</sup> , <i>Clostridioides difficile</i> infekcija <sup>2</sup>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitoze <sup>1</sup>	Anēmija <sup>1</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija <sup>1</sup>	Hiperglikēmija <sup>1</sup> , hipomagnēmija <sup>1</sup> , hipofosfatēmija <sup>1</sup>
Psihiskie traucējumi	Bezmiēgs <sup>1</sup> , trauksme <sup>1</sup>	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes <sup>1</sup> , reibonis <sup>1</sup>	Išēmisks insults <sup>1</sup>
Sirds funkcijas traucējumi		Priekškambaru mirgošana <sup>1</sup> , tahikardija <sup>1</sup> , stenokardija <sup>1</sup>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija <sup>1</sup>	Flebīts <sup>1</sup> , venozā tromboze <sup>1</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Aizdusa <sup>1</sup>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša <sup>1</sup> , caureja <sup>3</sup> , aizcietējums <sup>1</sup> , vemšana <sup>3</sup> , sāpes vēderā <sup>1</sup>	Gastrīts <sup>1</sup> , vēdera uzpūšanās <sup>1</sup> , dispepsija <sup>1</sup> , gāzu uzkrāšanās <sup>1</sup> , paralītisks ileuss <sup>1</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi <sup>1</sup>	Nātrene <sup>1</sup>
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru darbības traucējumi <sup>1</sup> , nieru mazspēja <sup>1</sup>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija <sup>1</sup> , reakcijas infūzijas ievadīšanas vietā <sup>1</sup>	
Izmeklējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis <sup>3</sup> , paaugstināts transamināžu līmenis <sup>2</sup> , patoloģiska atrade aknu funkcionālajos izmeklējumos <sup>2</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs <sup>2</sup> , paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis <sup>2</sup>	Pozitīva atrade Kūmsa testā <sup>3</sup> , paaugstināts gamma glutamiltranspeptidāzes (GGT) līmenis serumā <sup>1</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis serumā <sup>1</sup> , pozitīva atrade <i>Clostridioides</i> testā <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Specifiskas pacientiem ar komplikētu intraabdominālu infekciju, akūtu pielonefrītu vai komplikētu urīnceļu infekciju, kas saņēma līdz 14 dienas ilgu terapiju ar Zerbaxa (pa 1 g / 0,5 g intravenozi ik pēc 8 stundām).

<sup>2</sup> Specifiskas pacientiem ar intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, kas saņēma līdz 14 dienas ilgu terapiju ar Zerbaxa (pa 2 g / 1 g intravenozi ik pēc 8 stundām).



<sup>3</sup> Attiecas uz visām indikācijām: komplikētām intraabdominālām infekcijām, akūtu pielonefrītu, komplikētām urīnceļu infekcijām un intrahospitalo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju.

### Pediatriskā populācija

Drošuma novērtējums pediatriem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam ir balstīts uz divos klīniskajos pētījumos iegūtiem drošuma datiem; šajos pētījumos Zerbaxa terapiju saņēma 70 pacienti ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un 100 pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām (tai skaitā akūtu pielonefrītu). Šiem 170 pediatriem pacientiem novērotais drošuma profils kopumā bija līdzīgs drošumam, kāds novērots pieaugušajiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām (tai skaitā akūtu pielonefrītu). Pediatrikajā populācijā tika novērotas trīs papildu nevēlamās blakusparādības - neitropēnija, pastiprināta ēstgriba un disgeizija (visas blakusparādības bija bieži sastopamas). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 2\%$  apvienotos 2. fāzes pediatrikajos pētījumos), pacientiem, kuri lietoja Zerbaxa, bija caureja, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Dati par drošumu pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam ar komplikētām intraabdominālām infekcijām ir ierobežoti.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Laboratorisko izmeklējumu vērtības*

Zerbaxa terapijas laikā var rasties pozitīva atrade tiešajā Kūmsa testā. Klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām serokonversija uz pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā tika novērota 0,2 % Zerbaxa lietotāju un 0 % pieaugušo pacientu, kas lietoja salīdzinājuma zāles. Klīniskajā pētījumā par intrahospitalo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, serokonversija uz pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā tika novērota 31,2 % Zerbaxa lietotāju un 3,6 % pieaugušo pacientu, kas saņēma meropenēmu. Klīniskajā pētījumā par bērniem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām serokonversija par pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā Zerbaxa grupā tika konstatēta 45,3 % pacientu, bet meropenēma grupā - 33,3 % pacientu. Klīniskajā pētījumā par bērniem ar komplikētām urīnceļu infekcijām serokonversija par pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā Zerbaxa grupā tika konstatēta 29,7 % pacientu, bet meropenēma grupā - 8,7 % pacientu. Nevienā klīnisko pētījumu grupā pacientiem, kuriem bija pozitīva atrade tiešajā Kūmsa testā, nebija pierādījumu par hemolīzi.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pieredzes par Zerbaxa pārdozēšanu nav. Klīniskos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem ievadītā lielākā viena Zerbaxa reizes deva bija 3 g / 1,5 g ceftolozāna/tazobaktāma.

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc Zerbaxa lietošana un jānodrošina vispārēja uzturošā terapija. Zerbaxa var izvadīt ar hemodialīzi. Ar dialīzi izvadīja aptuveni 66 % ceftolozāna, 56 % tazobaktāma un 51 % M1 tazobaktāma metabolīta.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi cefalosporīni un penēmi, ATĶ kods: J01DI54.

## Darbības mehānisms

Ceftolozāns pieder antibiotiku cefalosporīnu grupai. Ceftolozāns iedarbojas baktericīdi, piesaistoties svarīgām penicilīna saistīšanas olbaltumvielām (PSO), kas izraisa baktēriju šūnapvalka sintēzes inhibīciju un sekojošu šūnas bojāeju.

Tazobaktāms ir bēta laktāms, kas strukturāli radniecīgs penicilīniem. Tas ir daudzu A molekulārās grupas bēta laktamāžu inhibitors, arī CTX-M, SHV un TEM enzīmu inhibitors. Skatīt tālāk.

## Rezistences mehānismi

Baktēriju rezistences pret ceftolozānu/tazobaktāmu mehānismi ietver:

- i. ceftozolāna hidrolīzi izraisīt spējīgu un tazobaktāma nenomāktu bēta laktamāžu sintēze (skatīt tālāk);
- ii. penicilīnu piesaistošo proteīnu jeb PSP pārmaiņas.

Tazobaktāms neinhibē nevienu A grupas enzīmu.

Turklāt tazobaktāms neinhibē šādas bēta laktamāzes:

- i. AmpC enzīmus (sintezē *Enterobacteriales*);
- ii. serīna grupas karbapenemāzes (piemēram, *Klebsiella pneumoniae* sintezētās karbapenemāzes jeb KPK);
- iii. metallo-bēta laktamāzes (piemēram, *New Delhi* metallo-bēta laktamāzi jeb NDM);
- iv. Amblera D grupas bēta laktamāzes (OXA karbapenemāzes).

## Farmakokinētikā/farmakodinamikā (FD) attiecība

Izmantojot dzīvnieku infekcijas modeļus, ir novērots, ka pēc ceftolozāna lietošanas laiks, līdz tā koncentrācija plazmā sasniedz infekciju izraisījušo mikroorganismu minimālo inhibējošo koncentrāciju, ir vislabākais efektivitāti raksturojošais prognostiskais faktors.

Lietojot tazobaktāmu, ir noteikts, ka ar efektivitāti saistītais FD parametrs ir devu lietošanas starplaika procentuālā daļa, kurā tazobaktāma koncentrācija plazmā pārsniedz robežvērtību (%T > robežvērtība). Faktors, kas *in vitro* un *in vivo* neklīniskajos modeļos vislabāk ļāva paredzēt tazobaktāma efektivitāti, bija laiks, kādu tā koncentrācija pārsniedza robežvērtību.

## Juītības testēšanas robežkoncentrācijas

Eiropas Pretmikrobu jutības testēšanas komitejas (*EUCAST*) noteiktie Minimālās inhibīcijas koncentrācijas robežvērtības ir norādītas tālāk.

Patogēns	Infekcijas veids	Minimālā inhibējošā koncentrācija (mg/l)	
		Jutīgs	Rezistents
<i>Enterobacteriales</i>	Komplicētas intraabdominālas infekcijas* Komplicētas urīnceļu infekcijas* Akūts pielonefrīts* Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplicētas intraabdominālas infekcijas* Komplicētas urīnceļu infekcijas* Akūts pielonefrīts* Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 0,5	> 0,5

\*Pamatojoties uz 1 g ceftozolāna / 0,5 g tazobaktāma lietošanu intravenozi ik pēc 8 stundām.

\*\*Pamatojoties uz 2 g ceftozolāna / 1 g tazobaktāma lietošanu intravenozi ik pēc 8 stundām.

#### Klīniskā efektivitāte pret specifiskiem patogēniem

Klīniskos pētījumos pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas norādīti zem katras indikācijas, kas *in vitro* bija jutīgi pret Zerbaxa:

#### ***Komplicētas intraabdominālas infekcijas***

##### Gramnegatīvas baktērijas

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Grampozitīvās baktērijas

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### ***Komplicētas urīnceļu infekcijas, tostarp pielonefrīts***

##### Gramnegatīvas baktērijas

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

#### ***Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija***

##### Gramnegatīvās baktērijas

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Pret tālāk norādītajiem patogēniem klīniska efektivitāte nav pierādīta, lai gan *in vitro* pētījumi liecina, ka, ja nav iegūti rezistences mehānismi, tie varētu būt jutīgi pret Zerbaxa:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro* dati liecina, ka šīs sugas nav jutīgas pret ceftolozānu/tazobaktāmu:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

## Pediatriiskā populācija

Zerbaxa darbība pediatriiskiem pacientiem no dzimšanas (definēta kā gestācijas vecums > 32 nedēļas un  $\geq 7$  dienas pēc dzimšanas brīža) līdz 18 gadu vecumam tika pētīta divos maskētos, randomizētos, ar aktīvām zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos; vienā pētījumā piedalījās pacienti ar komplikētām intraabdominālām infekcijām (terapija kombinācijā ar metronidazolu), bet otrā pētījumā - pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām un akūtu pielonefītu. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt ceftolozāna/tazobaktāma drošumu un panesamību; efektivitāte bija sekundārs aprakstošs mērķa kritērijs. Šajos klīniskajos pētījumos netika uzņemti pacienti līdz 18 gadu vecumam ar aGFĀ < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (aprēķināts, izmantojot *Bedside Schwartz* vienādojumu). Ļoti ierobežoti bija arī dati par pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam ar komplikētām intraabdominālām infekcijām (viens pacients Zerbaxa grupā). Klīniskas izārstēšanās īpatsvars *TOC* (*test-of-cure*; izārstēšanās noteikšanas) brīdī (MITT) starp pediatriiskiem pacientiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām Zerbaxa grupā bija 80,0% (56/70), bet meropenēma grupā - 100,0 % (21/21). Mikrobioloģiskās izskaušanas īpatsvars *TOC* brīdī (mMITT) starp pediatriiskiem pacientiem ar akūtu pielonefītu un komplikētām urīnceļu infekcijām Zerbaxa grupā bija 84,5 % (60/71), bet meropenēma grupā - 87,5 % (21/24).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zerbaxa vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās intrahospitālās pneimonijas, arī ar elpināšanu saistītas pneimonijas, ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ceftolozāna/tazobaktāma  $C_{max}$  un AUC palielinās aptuveni proporcionāli devai, lietojot ceftolozāna vienas devas diapazonā no 250 mg līdz 3 g un tazobaktāma vienas devas diapazonā no 500 mg līdz 1,5 g. Pēc vairākām 1 stundu ilgām i.v. infūzijām, veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju reizi 8 stundās ievadot 1 g / 0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma vai 2 g/1 g ceftolozāna/tazobaktāma līdz pat 10 dienām, nenovēroja reģistrējamu ceftolozāna/tazobaktāma uzkrāšanos. Ceftolozāna vai tazobaktāma eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) nav atkarīgs no devas.

### Izkliede

Ceftolozāna un tazobaktāma saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir maza (attiecīgi aptuveni no 16 % līdz 21 % un 30 %). Ceftolozānam/tazobaktāmam vidējais (variāciju koeficients jeb VK%) izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī veseliem, pieaugušiem vīriešiem (n = 51) pēc vienas 1 g/0,5 g i.v. devas ievadīšanas ceftolozānam un tazobaktāmam bija 13,5 l (21 %) un 18,2 l (25 %), attiecīgi līdzīgi ekstracelulārā šķīduma tilpumam.

Pēc 2 g/1 g ceftolozāna/tazobaktāma 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas vai, atbilstoši nieru darbībai pielāgojot devu, ik pēc 8 stundām mākslīgi elpinātiem pieaugušiem pacientiem ar apstiprinātu pneimoniju vai aizdomām par to (N=22) ceftolozāna un tazobaktāma koncentrācija visā dozēšanas intervālā plaušu epitēlija slāņa šķīdumā bija augstāka par attiecīgi 8 µg/ml un 1 µg/ml, kas bija vairāk nekā 100 % no dozēšanas intervāla. Ceftolozāna un tazobaktāma vidējā plaušu epitēlija un brīvā plazmas AUC attiecība bija apmēram attiecīgi 50 % un 62 %, un tā līdzinās veseliem pieaugušiem cilvēkiem novērotajai (apmēram attiecīgi 61 % un 63 %), saņemot 1 g/0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma.

### Biotransformācija

Ceftolozānu izvada ar urīnu kā nemainītu pamatvielu, tādēļ netiek novērota tā metabolizācija reģistrējamā apjomā. Tazobaktāma bēta laktāmu gredzenu hidrolizē, veidojot farmakoloģiski neaktīvu tazobaktāma metabolītu M1.

### Eliminācija

Ceftolozānu, tazobaktāmu un tazobaktāma metabolītu M1 eliminē nieres. Veseliem, pieaugušiem vīriešiem pēc vienas 1 g/0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma i.v. devas ievadīšanas vairāk nekā 95 % ceftolozāna izvadīja ar urīnu kā nemainītu pamatvielu. Vairāk nekā 80 % tazobaktāma izvadīja kā

patstāvīgu, bet atlikušo daudzumu – kā tazobaktāma metabolītu M1. Pēc vienas ceftolozāna/tazobaktāma devas ievadīšanas ceftolozāna nieru klīrens (3,41–6,69 l/h) bija līdzīgs plazmas klīrensam (4,10–6,73 l/h) un līdzīgs nesaistītas frakcijas glomerulu filtrācijas ātrumam, norādot, ka ceftolozānu eliminē caur nierēm glomerulārās filtrācijas veidā.

Veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju ceftolozāna un tazobaktāma vidējais galīgais eliminācijas puslaiks ir attiecīgi aptuveni 3 stundas un 1 stunda.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Ceftolozāna/tazobaktāma  $C_{max}$  un AUC palielinās proporcionāli devai. Ceftolozāna/tazobaktāma līmenis plazmā pēc vairākām i.v. infūzijām līdz 2,0 g/1,0 g, kas veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju ievadīti reizi 8 stundās līdz 10 dienām, nepalielinājās ievērojami. Ceftolozāna eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir neatkarīgs no devas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ceftolozānu/tazobaktāmu un tazobaktāma metabolītu M1 eliminē nierēs.

Pieaugušajiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju, ceftolozāna devas normalizētais ģeometriskais vidējais AUC palielinājās attiecīgi līdz 1,26, 2,5 un 5 reizēm. Attiecīgais tazobaktāma devas normalizētais ģeometriski vidējais AUC palielinājās aptuveni līdz 1,3, 2 un 4 reizēm. Lai saglabātu pacientiem ar normālu nieru funkciju nemainīgu sistēmisko iedarbību, deva jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, tā izvada aptuveni divas trešdaļas no ievadītās ceftolozāna/tazobaktāma devas. Ieteicamā deva hemodializētiem pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā un komplikētu intraabdominālu infekciju vai komplikētu urīnceļu infekciju (tai skaitā akūtu pielonefrītu) ir viena piesātinošā deva 500 mg/250 mg ceftolozāna/tazobaktāma, pēc tam uzturošā deva 100 mg/50 mg ceftolozāna/tazobaktāma, ko ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku. Intrahospitalās pneimonijas, tostarp ar elpināšanu saistītas pneimonijas, gadījumā ieteicamā deva pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, ir viena piesātinošā deva 1,5 g/0,75 g ceftolozāna/tazobaktāma, pēc tam uzturošā deva 300 mg/150 mg ceftolozāna/tazobaktāma, ko ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku. Ja pacientam veic hemodialīzi, deva jāievada nekavējoties pēc hemodialīzes pabeigšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Pastiprināts renālais klīrenss*

Pēc vienreizējas 1 stundu ilgās ceftolozāna/tazobaktāma intravenozas infūzijas 2 g/1 g devā kritiski slimiem pieaugušajiem ar CrCl, kas bija vismaz 180 ml/min (N=10), ceftolozāna un tazobaktāma vidējais terminālais pusperiods bija attiecīgi 2,6 stundas un 1,5 stundas. Nesaistītā ceftolozāna koncentrācija plazmā pārsniedza 8 µg/ml vairāk nekā 70 % 8 stundu laikā; nesaistītā tazobaktāma koncentrācija pārsniedza 1 µg/ml vairāk nekā 60 % 8 stundu laikā. Pieaugušajiem ar intrahospitalālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, un pastiprinātu renālo klīrensu ceftolozāna/tazobaktāma devas pielāgošana nav ieteicama.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Tā kā ceftolozāns/tazobaktāms nav iesaistīti aknu metabolismā, nav paredzams, ka ceftolozāna/tazobaktāma sistēmisko klīrensu ietekmēs aknu darbības traucējumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Gados vecāki cilvēki*

Ceftolozāna/tazobaktāma populācijas farmakokinētikas analīzē attiecībā uz vecumu klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības netika novērotas. Pamatojoties tikai uz vecumu, ceftolozāna/tazobaktāma deva nav jāpielāgo.

### *Pediatrikie pacienti*

Ieteikumus par Zerbaxa devu pediatrikiem pacientiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tai skaitā pielonefrītu, skatīt 4.2. apakšpunkta 2. tabulā.

Ceftolozāna un tazobaktāma farmakokinētika pediatrikiem pacientiem (līdz 18 gadu vecumam) tika noteikta vienā 1. fāzes pētījumā (par pierādītu vai iespējamu gramnegatīvu infekciju) un divos 2. fāzes pētījumos (par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tai skaitā pielonefrītu). Lai noteiktu pediatrikās individuālās līdzsvara koncentrācijas AUC un  $C_{max}$  vērtības, kā arī veiktu simulāciju par vēlamās vērtības sasniegšanas FK/FD varbūtību (*PK/PD probability of target attainment; PTA*), šo trīs pētījumu dati tika apvienoti un tika veikta populācijas farmakokinētiskā modelēšana.

Pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām vai komplikētām urīnceļu infekcijām ceftolozāna un tazobaktāma individuālās līdzsvara koncentrācijas AUC un  $C_{max}$  vērtības kopumā bija līdzīgas vērtībām, kādas noteiktas pieaugušajiem. Pieredze par ceftolozāna un tazobaktāma lietošanu pediatrikiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežota. Šīs vecumgrupas pediatrikiem pacientiem ieteiktās dozēšanas shēmas ir balstītas uz populācijas farmakokinētikas modeļu simulācijām, un nav gaidāms, ka līdzsvara koncentrācijas AUC un  $C_{max}$  vērtības pediatrikiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam atšķirsies no gados vecākiem bērniem vai pieaugušajiem.

Klīniskie farmakokinētiskie dati par pediatrikiem pacientiem ar  $aGF\bar{A} \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> komplikētu intraabdominālu infekciju vai komplikētu urīnceļu infekciju gadījumā nebija pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par dozēšanas shēmu pediatrikiem pacientiem ar  $aGF\bar{A} \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Dzimums*

Ceftolozāna/tazobaktāma populācijas farmakokinētikas analīzē ceftolozānam un tazobaktāmam nenovēroja klīniski nozīmīgas AUC atšķirības. Pamatojoties uz dzimumu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Etniskā piederība*

Ceftolozāna/tazobaktāma farmakokinētiskās analīzes populācijā baltās rases pārstāvjiem nenovēroja klīniski nozīmīgas ceftolozāna/tazobaktāma AUC atšķirības, salīdzinot ar citām etniskajām grupām. Pamatojoties uz rasi, devas pielāgošana nav nepieciešama.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti pieaugušiem un juveniliem dzīvniekiem vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Kancerogenitātes pētījumi ar ceftolozānu/tazobaktāmu nav veikti.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajiem līdzīgus iedarbības lielumus, un klīniski nozīmīgas bija šādas: žurkām grūsnības un barošanas ar krūti laikā ievadītu ceftolozānu devās 300 un 1 000 mg/kg/dienā saistīja ar samazinātu satrūkšanās reakciju uz skaņas kairinājumu 60. postnatālajā dienā (PND) vīriešu dzimtes mazuļiem. Žurkām ievadīta 300 mg/kg dienas deva tika saistīta ar ceftolozāna koncentrācijas plazmā (AUC) vērtību, kas bija mazāka par ceftolozāna plazmas AUC vērtību, cilvēkam lietojot lielākajā devā – pa 2 g ik pēc 8 stundām.

Pēc intraperitoneālas tazobaktāma ievadīšanas žurkām bija traucēta perinatālā un postnatālā attīstība (samazināta mazuļa ķermeņa masa, nedzīvi dzimušu mazuļu daudzuma palielināšanās, mazuļu mirstības pieaugums), kas ir saskaņā ar mātes toksicitāti.

#### Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi uzrādīja, ka viena no aktīvajām vielām ceftolozāns var apdraudēt virszemes udeņu organismus (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Arginīns  
Citronskābe, bezūdens

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām istabas temperatūrā vai 4 dienām, uzglabājot 2 līdz 8 °C temperatūrā. Zāles ir jutīgas pret gaismu un jāsaņem no gaismas tad, kad tās netiek uzglabātas oriģinālajā kastītē.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto tūlīt pēc sagatavošanas. Ja zāles nelieto tūlīt, lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un lietošanas apstākļiem, kas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

20 ml flakons (I tipa caurspīdīgs stikls) ar aizbāzni (brombutila gumija) un noņemamu vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptiska metode.

## Devu sagatavošana

Pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai katrā flakonā izšķīdina 10 ml ūdens injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un flakonu pēc ūdens vai nātrija hlorīda šķīduma pievienošanas viegli sakrata, lai izšķīdinātu pulveri. Galīgais tilpums ir aptuveni 11,4 ml katrā flakonā. Galīgā koncentrācija ir aptuveni 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma) katrā flakonā.

**UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.**

Zerbaxa šķīdums infūzijām ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens.

Šķīduma krāsa šādā diapazonā neietekmē medikamenta iedarbīgumu.

Ieteicamās Zerbaxa lietošanas shēmas atkarībā no indikācijas un nieru darbības skatīt 4.2. apakšpunktā. Katra veida devas sagatavošanas apraksts sniegts zemāk.

### Instrukcijas par pieaugušajiem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ:

Lai pagatavotu vienu 2 g ceftolozāna/1 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no diviem flakoniem ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no viena flakona) un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 1,5 g ceftolozāna/0,75 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no viena flakona ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no flakona) un 5,7 ml no otra flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 1 g ceftolozāna/0,5 g tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. Visu sagatavotā flakona saturu (aptuveni 11,4 ml) ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 5,7 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 300 mg ceftolozāna/150 mg tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet 3,5 ml no flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 250 mg ceftolozāna/125 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 2,9 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 100 mg ceftolozāna/50 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 1,2 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

### Instrukcijas par bērniem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ vai INFŪZIJU ŠĻIRCĒ:

**PIEZĪME:** Turpmāk aprakstītajā procedūrā norādītās darbības, kas jāveic, lai sagatavotu 100 ml koncentrēta šķīduma ar galīgo koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma. Šī koncentrētā šķīduma tilpums, kāds jāievada pediatrikam pacientam, tiks noteikts, atbilstoši devu aprēķinot atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turpmāk detalizēti aprakstītas veicamās darbības un aprēķini.



1. Koncentrēta šķīduma (100 ml ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma) sagatavošana:  
Izmantojot šļirci, atvelciet visu saturu (aptuveni 11,4 ml) no flakona ar izšķīdinātu pulveri un ievadiet to infūziju maisā, kurā ir 89 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.
2. Nepieciešamā koncentrētā infūziju šķīduma tilpuma sagatavošana:
  - a. Aprēķiniet Zerbaxa daudzumu (mg), kāds jāņem, lai pediatrikam pacientam ievadītu nepieciešamo devu. Balstoties uz šo miligramos izteikto devu, aprēķiniet nepieciešamo 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma koncentrētā šķīduma tilpumu. Lai pārliecinātos par aprēķinu pareizību, iegūtos rezultātus salīdziniet ar 5. tabulā dotajiem datiem. Ievērojiet, ka tabulā NAV visas iespējamās aprēķinātās devas, taču to var izmantot, lai noteiktu aptuveno tilpumu un pārliecinātos par aprēķinu pareizību.
  - b. Atbilstoši aprēķināto koncentrētā šķīduma tilpumu pārnesiet atbilstoša izmēra infūziju maisā vai infūziju šļircē. 5. tabulā norādītās vērtības ir aptuvenas, un mazāku tilpumu gadījumā tās var būt jānoapaļo līdz atbilstoša izmēra šļirces tuvākajai iedaļai.

**5. tabula. Zerbaxa sagatavošana pediatrikiem pacientiem (no piedzimšanas\* līdz 18 gadu vecumam) no 100 ml koncentrēta šķīduma ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma**

Zerbaxa deva (mg/kg)	Ķermeņa masa (kg)	Aprēķinātais ceftolozāna daudzums (mg)	Aprēķinātais tazobaktāma daudzums (mg)	Pacientiem ievadāmais koncentrētā šķīduma tilpums (ml)
20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma**	50 un vairāk	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

\*Definēta kā gestācijas vecums >32 nedēļas un  $\geq 7$  dienas pēc dzimšanas brīža.

\*\*Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg un aGFĀ > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

Vienai no aktīvajām vielām ceftolozānam var būt kaitīga ietekme, ja tā nonāk ūdens vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizmetiet neizlietotās zāles vai izlietos materiālus kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1032/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015.gada 18.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 17.aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*ceftolozan / tazobactam*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna, un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, arginīns, bezūdens citronskābe.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
10 flakoni

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1032/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
UZLĪME FLAKONAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris koncentrātam  
*ceftolozan / tazobactam*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *ceftolozan / tazobactam*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zerbaxa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zerbaxa lietošanas
3. Kā lietot Zerbaxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zerbaxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zerbaxa un kādam nolūkam to lieto**

Zerbaxa ir zāles dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai. Tas satur divas aktīvās vielas:

- ceftolozānu – antibiotisku līdzekli, kas pieder pie “cefalosporīnu” grupas un kas iznīcina noteiktas infekciju iespējami izraisošas baktērijas;
- tazobaktāmu, kas bloķē noteiktu enzīmu, ko dēvē par “bēta laktamāzēm”, darbību. Šo enzīmu dēļ baktērijas ir rezistentas pret ceftolozānu, sašķeļot antibiotiku, pirms tā sākusi darboties. Tazobaktāms palīdz ceftolozānam efektīvāk iznīcināt baktērijas, bloķējot šo enzīmu darbību.

Zerbaxa lieto visu vecuma grupu pacientiem, lai ārstētu komplikētas infekcijas vēdera dobumā, nierēs un urīnceļu sistēmā.

Pieaugušajiem Zerbaxa lieto, lai ārstētu arī plaušu infekciju, ko sauc par “pneimoniju”.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zerbaxa lietošanas**

**Nelietojiet Zerbaxa šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret ceftolozānu, tazobaktāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret zālēm, kuras dēvē par “cefalosporīniem”;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija (piemēram, stipra ādas lobīšanās, sejas, roku, pēdu, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums vai apgrūtināta rīšana vai elpošana) pret dažām citām antibiotikām (piemēram, pret penicilīniem vai karbapenēmiem).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zerbaxa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja zināt, ka Jums ir vai iepriekš ir bijusi alerģija pret cefalosporīniem, penicilīniem vai citām antibiotikām.

Ja Zerbaxa lietošanas laikā Jums sākas caureja, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Zerbaxa lietošanas laikā vai arī vēlāk var rasties baktēriju, kas nav jutīgas pret Zerbaxa vai sēnītes izraisītas infekcijas. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt kāda cita infekcija.

Ārstēšana ar Zerbaxa dažreiz var izraisīt antivielu ražošanu, kas var reaģēt ar Jūsu eritrocītiem. Ja Jums ir teikts, ka Jums ir izmainīti asinsanalīžu rādītāji (saukti par Kūmsa testu), pastāstiet savam ārstam, ka lietojat vai nesēn esat lietojis Zerbaxa.

### **Bērni un pusaudži**

Šīs zāles pneimonijas ārstēšanai nedrīkst lietot par 18 gadiem jaunāki bērni, jo šajā vecuma grupā par lietošanu šīs infekcijas ārstēšanai nav pietiekami daudz informācijas.

### **Citas zāles un Zerbaxa**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var mijiedarboties ar ceftolozānu un tazobaktāmu. Tostarp:

- probenecīds (zāles podagras ārstēšanai). Tās var paātrināt laiku, kad tazobaktāmu izvada no organisma.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts ieteiks, vai Jums jālieto Zerbaxa grūtniecības laikā.

Ja barojat bērnu ar krūti, ārsts Jums ieteiks pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/apturēt Zerbaxa terapiju, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumus bērnam un terapijas ieguvumus Jums.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Zerbaxa lietošana var izraisīt reiboni, kas savukārt var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Zerbaxa satur nātriju**

Šīs zāles satur 230 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 11,5 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Flakons, kas sagatavots ar 10 ml 0,9 % nātrija hlorīda (fizioloģiskā šķīduma) injekcijām, satur 265 mg nātrija. Tas ir līdzvērtīgi 13,3 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā lietot Zerbaxa**

Ārsts vai medicīnas aprūpes speciālists ievadīs šīs zāles infūzijas veidā (infūzija vienu stundu) vienā no Jūsu vēnām. Saņemtā zāļu deva ir atkarīga no tā, vai Jums ir vai nav nieru darbības traucējumi.

Deva ir atkarīga no Jūsu infekcijas veida, ķermeņa daļas, kurā tā radusies, un infekcijas smaguma pakāpes. Ārsts pieņems lēmumu par to, kāda deva Jums nepieciešama.

### **Lietošana pieaugušajiem**

Ieteicamā Zerbaxa deva ir 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma vai 2 g ceftolozāna un 1 g tazobaktāma reizi 8 stundās, ievadot kādā no Jūsu vēnām (tieši asinsritē).

Atkarībā no infekcijas smaguma un atrašanās vietas, kā arī Jūsu organisma atbildes reakcijas uz ārstēšanu, ārstēšana ar Zerbaxa parasti ilgst no 4 līdz 14 dienām.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Zerbaxa ieteicamā deva ir 20 mg/kg ceftolozāna un 10 mg/kg tazobaktāma ik pēc 8 stundām; deva tiek ievadīta vēnā (tieši asinīs). Deva nedrīkst pārsniegt 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma.

Atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes un atrašanās vietas, kā arī organisma atbildes reakcijas uz ārstēšanu, Zerbaxa parasti jālieto 5 līdz 14 dienas.

### **Pacienti ar nieru darbības traucējumiem**

Ārsts var samazināt Zerbaxa devu un lemt, cik bieži Zerbaxa ievadīt. Iespējams, ārsts liks Jums veikt asinsanalīzes, lai pārliecinātos, ka saņemat pareizu devu, īpaši tad, ja šīs zāles jālieto ilglaicīgi.

### **Ja esat lietojis Zerbaxa vairāk, nekā noteikts**

Tā kā šīs zāles ievada ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz Zerbaxa. Taču, ja Jums ir radušās šaubas, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot Zerbaxa**

Ja Jūs domājat, ka neesat saņēmis Zerbaxa devu, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas šādi simptomi, jo var būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība:**

- Pēkšņs lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums; stipri izsitumi un rīšanas vai elpošanas grūtības. Tās var būt smagas elergiskas reakcijas pazīmes (anafilakse) un var būt dzīvībai bīstamas.
- Caureja, kas kļūst stiprāka vai nebeidzas, vai asiņaini vai gļotaini izkārnījumi Zerbaxa lietošanas laikā vai vēlāk. Šajā situācijā Jums nevajadzētu lietot zāles, kas apstādina vai samazina zarnu darbību.

### Pieaugušajiem, kuri zāles saņem komplikētu vēdera dobuma, nieru vai urīnceļu infekcijas ārstēšanai

#### **Bieži** sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

Galvassāpes, vēdera sāpes, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, palielināts aknu enzīmu līmenis (asins analīzēs), izsitumi, drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra), asinsspiediena pazemināšanās, kālija līmeņa pazemināšanās (asins analīzēs), noteikta asins šūnu veida, ko dēvē par trombocītiem, skaita palielināšanās, reibonis, trauksme, miega traucējumi, reakcijas ievadīšanas vietā.

#### **Retāk** sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

*C. difficile* baktērijas izraisīts resnās zarnas iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums, vēdera izplešanās, gremošanas traucējumi, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, zarnu nosprostošanās, sēnīšu infekcija mutes dobumā (piena sēnīte), sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcija, urīnceļu sēnīšinfekcija, paaugstināts cukura (glikozes) līmenis (asins analīzēs), pazemināts magnija līmenis (asins analīzēs), pazemināts fosfātu līmenis (asins analīzēs), išēmisks insults (insultu izraisa samazināta asins plūsma galvas smadzenēs), vēnu kairinājums vai iekaisums injekcijas vietā, venoza tromboze (asins trombs vēnās), samazināts eritrocītu skaits, priekškambaru mirgošana (ātra vai neregulāra sirds darbība), paātrināta sirds darbība, stenokardija (sāpes krūšu kurvī vai sasprindzinājuma sajūta, spiedoša vai smaguma sajūta), niezoši izsitumi vai ādas pietūkums, nātrene, pozitīvs rezultāts Kūmsa testā (asins izmeklējumā, ar kuru nosaka antivielas, kas var vērsties pret Jūsu eritrocītiem), nieru darbības traucējumi, nieru slimība, aizdusa.

### Papildu blakusparādības novērotas bērniem un pusaudžiem, kuriem ārstētas komplikētas infekcijas vēdera dobumā, nierēs vai urīnizvades sistēmā

#### **Biežas** blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

Pastiprināta ēstgriba, mazs leukocītu skaits, garšas sajūtas pārmaiņas

Pieaugušajiem, kuri zāles saņem plaušu infekcijas (pneimonijas) ārstēšanai

**Bieži** sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

*C. difficile* baktērijas izraisīts resnās zarnas iekaisums, caureja, vemšana, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nosaka asins analīzēs).

**Retāk** sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

*C. difficile* baktērijas izraisīta infekcija, pozitīva atrade *C. difficile* noteikšanas testā (nosaka fēču analīzē), pozitīva atrade Kūmsa testā (asins izmeklējumā, lai noteiktu antivielas, kas var vērsties pret Jūsu eritrocītiem).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Zerbaxa**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtus flakonus: Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zerbaxa satur**

- Aktīvās vielas ir ceftolozāns un tazobaktāms.
- Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna, un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma. Ja nepieciešamā deva pārsniedz 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma, izmanto divus flakonus.
- Citas palīgvielas ir nātrija hlorīds, arginīns un bezūdens citronskābe.

### **Zerbaxa ārējais izskats un iepakojums**

Zerbaxa ir flakonā pieejams balts līdz iedzeltens pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Zerbaxa pieejams iepakojumā ar 20 ml I tipa dzidra stikla flakoniem ar aizbāzni (brombutila gumija) un noņemamu vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG mēnesis}.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Šķīdumu sagatavošana**

Katrs flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptiska metode.

**Devu sagatavošana**

Katru pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonu izšķīdina 10 ml ūdens injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un flakonu pēc ūdens vai nātrija hlorīda šķīduma pievienošanas viegli sakrata, lai izšķīdinātu. Galīgais tilpums ir aptuveni 11,4 ml flakonā. Galīgā koncentrācija ir aptuveni 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma) flakonā.



## UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.

Zerbaxa šķīdums infūzijām ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens.

Šķīduma krāsa šādā diapazonā neietekmē medikamenta iedarbīgumu.

Pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc pulvera izšķīdināšanas un atšķaidīšanas ir 24 stundas istabas temperatūrā vai 4 dienas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Šīs zāles ir jutīgas pret gaismu, tādēļ tad, ja tās netiek glabātas oriģinālajā kastītē, tās jāsaugā no gaismas.

Ieteicamās Zerbaxa lietošanas shēmas atkarībā no indikācijas un nieru darbības skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā. Katra veida devas sagatavošanas apraksts sniegts zemāk.

### Instrukcijas par pieaugušajiem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ:

Lai pagatavotu vienu 2 g ceftolozāna / 1 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no diviem flakoniem ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no viena flakona) un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 1,5 g ceftolozāna / 0,75 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no viena flakona ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no flakona) un 5,7 ml no otra flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. Visu sagatavotā flakona saturu (aptuveni 11,4 ml) ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes injekcijām.

Lai sagatavotu 500 mg ceftolozāna / 250 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 5,7 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 300 mg ceftolozāna / 150 mg tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet 3,5 ml no flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 250 mg ceftolozāna / 125 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 2,9 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 100 mg ceftolozāna / 50 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 1,2 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

### Instrukcijas par bērniem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ vai INFŪZIJU ŠĻIRCĒ:

**PIEZĪME:** Turpmāk aprakstītajā procedūrā norādītās darbības, kas jāveic, lai sagatavotu 100 ml koncentrēta šķīduma ar galīgo koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma. Šī koncentrētā šķīduma tilpums, kāds jāievada pediatriskam pacientam, tiks noteikts, atbilstoši devu aprēķinot atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu). Turpmāk detalizēti aprakstītas veicamās darbības un aprēķini.

1. Koncentrēta šķīduma (100 ml ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma) sagatavošana:

Izmantojot šļirci, atvelciet visu saturu (aptuveni 11,4 ml) no flakona ar izšķīdinātu pulveri un ievadiet to infūziju maisā, kurā ir 89 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

2. Nepieciešamā koncentrētā infūziju šķīduma tilpuma sagatavošana:
  - a. Aprēķiniet Zerbaxa daudzumu (mg), kāds jāņem, lai pediatriiskajam pacientam ievadītu nepieciešamo devu. Balstoties uz šo miligramos izteikto devu, aprēķiniet nepieciešamo 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma koncentrētā šķīduma tilpumu. Lai pārlicinātos par aprēķinu pareizību, salīdziniet tos ar 1. tabulā dotajiem datiem. Ievērojiet, ka tabulā NAV visas iespējamās aprēķinātās devas, taču to var izmantot, lai noteiktu aptuveno tilpumu un pārlicinātos par aprēķinu pareizību.
  - b. Atbilstoši aprēķināto koncentrētā šķīduma tilpumu pārnesiet atbilstoša izmēra infūziju maisā vai infūziju šļircē. 1. tabulā norādītās vērtības ir aptuvenas un mazāku tilpumu gadījumā tās var būt jānoapaļo līdz atbilstoša izmēra šļirces tuvākajai iedaļai.

**1. tabula. Zerbaxa sagatavošana pediatriiskiem pacientiem (no dzimšanas\* līdz 18 gadu vecumam) no 100 ml koncentrēta šķīduma ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma**

Zerbaxa deva (mg/kg)	Ķermeņa masa (kg)	Aprēķinātais ceftolozāna daudzums (mg)	Aprēķinātais tazobaktāma daudzums (mg)	Pacientiem ievadāmais koncentrētā šķīduma tilpums (ml)
20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma**	50 un vairāk	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

\*Definēta kā gestācijas vecums >32 nedēļas un  $\geq 7$  dienas pēc dzimšanas brīža.

\*\*Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg un aGFĀ > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto tūlīt pēc sagatavošanas. Ja preparātu nelieto tūlīt, lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un lietošanas apstākļiem, kas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

**Vienai no aktīvajām vielām ceftolozānam var būt kaitīga ietekme, ja tā sasniedz ūdens vidi. Neizmetiet neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.**