

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zerbaxa 1 g/0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih ceftolozane sulfate ekwivalenti għal 1 g ta' ceftolozane u tazobactam sodium ekwivalenti għal 0.5 g ta' tazobactam.

Wara r-rikostituzzjoni b' 10 mL ta' dilwent, il-volum totali tas-soluzzjoni fil-kunjett huwa 11.4 mL, li fih 88 mg/mL ta' ceftolozane u 44 mg/mL ta' tazobactam.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih 10 mmol (230 mg) ta' sodium.

Meta t-trab jiġi rikostitwit b' 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride, il-kunjett ikun fih 11.5 mmol (265 mg) ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab ta' lewn abjad sa safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zerbaxa hu indikat għat-trattament tal-infezzjonijiet li ġejjin f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati (ara sezzjoni 4.4);
- Pajelonefrite akuta;
- Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju (ara sezzjoni 4.4).

Zerbaxa huwa indikat ukoll għat-trattament tal-infezzjoni li ġejja f'pazjenti adulti (18-il sena jew aktar) (ara sezzjoni 5.1):

- Pulmonite li tittiehed fi sptar (HAP - *hospital-acquired pneumonia*), inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur (VAP - *ventilator-associated pneumonia*).

Għandha tingħata kunsiderazzjoni lill-gwida ufficjali dwar l-użu kif suppost ta' medicini antibatterjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

L-iskeda rakkomandata tad-doża fil-vini għal pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' > 50 mL/min qed tintwera f'Tabella 1 skont it-tip ta' infezzjoni.

Tabella 1: Doża fil-vini ta' Zerbaxa skont it-tip ta' infezzjoni f'pazjenti adulti (18-il sena jew aktar) bi tneħħija tal-kreatinina* ta' > 50 mL/min

Tip ta' infezzjoni	Doża	Frekwenza	Hin ta' infużjoni	Kemm idum jinghata t-trattament
Infezzjoni intraddominali kkumplikata**	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Kull 8 sigħat	Siegħa	4-14-il jum
Infezzjoni kkumplikata tal-passaġġ urinarju Pajelonefrite akuta	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam	Kull 8 sigħat	Siegħa	7 ijiem
Pulmonite li tittieħed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur***	2 g ceftolozane / 1 g tazobactam	Kull 8 sigħat	Siegħa	8-14-il jum

*Tneħħija tal-kreatinina stmata bl-użu tal-formola Cockcroft-Gault.

**Għandu jintuża flimkien ma' metronidazole meta jiġu ssuspettati patoġeni anerobiċi.

***Għandu jintuża flimkien ma' sustanza kontra l-batterja attiva kontra patoġeni Gram pozittivi meta dawn ikunu magħrufa jew issuspettati li qed jikkontribwixxu għall-proċess infettiv.

L-iskeda rakkomandata tad-doża fil-vini għal pazjenti pedjatriċi bi stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR) ta' > 50 mL/min/1.73 m² qed tintwera skont it-tip ta' infezzjoni f' Tabella 2.

Tabella 2: Doża fil-vini ta' Zerbaxa skont it-tip ta' infezzjoni f'pazjenti pedjatriċi (mit-twelid* sa inqas minn 18-il sena) b'eGFR > 50 mL/min/1.73 m²**

Tip ta' infezzjoni	Doża	Frekwenza	Hin tal-infużjoni	Kemm idum jinghata t-trattament
Infezzjoni intraddominali kkumplikata***	20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam sa doża massima ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam****	Kull 8 sigħat	Siegħa	5-14-il jum*****
Infezzjoni kkumplikata tal-passaġġ urinarju Pajelonefrite akuta	20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam sa doża massima ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam****	Kull 8 sigħat	Siegħa	7-14-il jum*****

*Definit b'ħala età ta' > 32 ġimgħa ta' tqala u ≥ 7 ijiem wara t-twelid.

**eGFR stmat permezz tal-equation Bedside Schwartz.

***Biex jintuża flimkien ma' metronidazole meta jkunu suspettati patoġeni anerobiċi.

****Tfal li jiżnu > 50 kg m'għandhomx jaqbu d-doża massima ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam.

*****It-tul ta' żmien totali tat-trattament jista' jinkludi Zerbaxa fil-vini segwit minn terapija xierqa mill-ħalq.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (b'età ≥ 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ ibbażat fuq l-età biss għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (stima tat-tneħħija tal-kreatinina > 50 mL/min), mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti adulti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi, u f'pazjenti adulti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq l-emodijalisi, id-doża għandha tiġi aġġustata kif elenkat f'Tabella 3 (ara sezzjonijiet 5.1 u 6.6).

Tabella 3: Skedi rakkomandati għad-doża ta' Zerbaxa ġol-vini f'pazjenti adulti (18-il sena jew aktar) bi tneħhija tal-kreatinina* ≤ 50 mL/min

Tneħhija tal-kreatinina stmata (mL/min)*	Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati, infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju, u pajelonefrite akuta**	Pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur**
30 sa 50	500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat	1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat
15 sa 29	250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat	500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat
Mard tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq l-emodijalisi	Doża għolja waħda tal-bidu ta' 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam segwita wara 8 sigħat minn doża ta' manteniment ta' 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam mogħtija kull 8 sigħat għall-bqija tal-perjodu ta' trattament (fil-ġranet meta jkun hemm emodijalisi, id-doża għandha tingħata fl-iktar ħin bikri possibbli wara t-tlestija tal-emodijalisi)	Doża għolja waħda tal-bidu ta' 1.5 g ceftolozane / 0.75 g tazobactam segwita wara 8 sigħat minn doża ta' manteniment ta' 300 mg ceftolozane / 150 mg tazobactam mogħtija kull 8 sigħat għall-bqija tal-perjodu ta' trattament (fil-ġranet meta jkun hemm emodijalisi, id-doża għandha tingħata fl-iktar ħin bikri possibbli wara t-tlestija tal-emodijalisi)

*Tneħhija tal-kreatinina stmata bl-użu tal-formula Cockcroft-Gault.

**Id-doži kollha ta' Zerbaxa jingħataw fil-vini fuq perjodu ta' siegħa u huma rakkomandati għall-indikazzjonijiet kollha. It-tul ta' żmien tat-trattament għandu jsegwi r-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 1.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed biex jiġi rakkomandat kors ta' doża għall-pazjenti pedjatriċi b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi ($eGFR \leq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ceftolozane/tazobactam fit-tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa għat-trattament ta' pulmonite li tittiehed fi sptar (HAP - *hospital-acquired pneumonia*), inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur (VAP - *ventilator-associated pneumonia*).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zerbaxa għandu jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' siegħa għad-doži kollha.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott jew qabel tagħti l-prodott

Ara sezzjoni 6.2 għal inkompatibbiltajiet.

Ara sezzjoni 6.6 għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1;
- Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza antibatterika cephalosporin;

- Sensittività eċċessiva severa (eż., reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa fil-ġilda) għal kwalunkwe tip ieħor ta' sustanza antibatterika beta-lactam (eż., penicillins jew carbapenems).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji u xi kultant fatali ta' sensittività eċċessiva (reazzjonijiet anafilattiċi) huma possibbli (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Jekk isseħħ reazzjoni allergika severa waqt it-trattament b' ceftolozane/tazobactam, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri xierqa.

Pazjenti li għandhom storja medika ta' sensittività eċċessiva għal cephalosporins, penicillins jew sustanzi antibatterici beta-lactam oħrajn, jista' wkoll ikollhom sensittività eċċessiva għal ceftolozane/tazobactam.

Ceftolozane/tazobactam huwa kontraindikata f'pazjenti bi storja ta' sensittività eċċessiva għal ceftolozane, tazobactam, jew cephalosporins (ara sezzjoni 4.3).

Ceftolozane/tazobactam huwa kontraindikata ukoll f'pazjenti b' sensittività eċċessiva severa (eż., reazzjoni anafilattika, reazzjoni severa fil-ġilda) għal kwalunkwe tip ieħor ta' sustanza antibatterika beta-lactam (eż., penicillins jew carbapenems) (ara sezzjoni 4.3).

Ceftolozane/tazobactam għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' kwalunkwe tip ieħor ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal penicillins jew sustanzi antibatterici beta-lactam oħra.

Effett fuq il-funzjoni tal-kliewi

Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi deher f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu ceftolozane/tazobactam.

Funzjoni indebolita tal-kliewi

Id-doża ta' ceftolozane/tazobactam għandha tiġi aġġustata abbażi tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3).

Fi provi kliniċi ta' infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju inkluża pajelonefrite, l-effikaċja ta' ceftolozane/tazobactam kienet inqas f'pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni tal-kliewi normali jew kemxejn indebolita fil-linja bażi.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fil-linja bażi għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti għal kwalunkwe bidliet fil-funzjoni tal-kliewi waqt it-trattament u d-doża ta' ceftolozane/tazobactam għandha tiġi aġġustata kif meħtieġ.

Limitazzjonijiet tad-dejta klinika

Pazjenti li kienu immunokompromessi, pazjenti b'newtropenija severa, u pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq l-emodijalisi ġew esklużi mill-provi kliniċi.

Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati

Fi prova f'pazjenti adulti b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati, l-iktar dijanjosi komuni kienet perforazzjoni tal-appendiċi jew axxess viċin l-appendiċi (420/970 [43.3%] pazjent), li minnhom 137/420 (32.6%) kellhom peritonite mifruxa fil-linja bażi. Madwar 82% tal-pazjenti kollha fil-prova kellhom punteġġi APACHE II (Valutazzjoni ta' Fizjoloġija Akuta u Saħħa Kronika II) ta' < 10 u 2.3% kellhom batterimja fil-linja bażi. Fil-pazjenti li setgħu jiġu vvalutati b'mod kliniku (CE - *clinically evaluable*), ir-rati ta' kura klinika għal ceftolozane/tazobactam kienu ta' 95.9% f'293 pazjent li kellhom età anqas minn 65 sena u 87.8% fi 82 pazjent li kellhom età ta' 65 sena jew aktar.

Infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina

Dejta dwar l-effikaċja klinika f'pazjenti adulti b'infezzjoni kkumplikata fil-parti t'isfel tal-apparat tal-awrina hija limitata. Fi prova arbitrarja kkontrollata b'mod attiv 18.2% (126/693) tal-pazjenti li setgħu jiġu vvalutati b'mod mikrobijoloġiku (ME - *microbiologically evaluable*) kellhom infezzjoni kkumplikata fil-parti t'isfel tal-apparat tal-awrina, inkluż 60/126 pazjent li kienu ttrattati b'ceftolozane/tazobactam. Wiehed/waħda minn dawn is-60 pazjent kellu/ha batterimja fil-linja bażi.

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Kolite assoċjata ma' mediċini antibatterjali u kolite psewdomembranuża ġew irrappurtati b'ceftolozane/tazobactam (ara sezzjoni 4.8). Dawn it-tipi ta' infezzjoni jistgħu jvarjaw fis-severità minn ħfief sa ta' theddida għall-ħajja. Għalhekk, hu importanti li tiġi kkunsidrata din id-dijanjożi f'pazjenti li jkollhom dijarea waqt jew wara l-ġħoti ta' ceftolozane/tazobactam. F'ċirkustanzi bħal dawn, it-twaqqif tat-terapija b'ceftolozane/tazobactam u l-użu ta' miżuri ta' appoġġ flimkien mal-ġħoti ta' trattament speċifiku għal *Clostridioides difficile* għandhom jiġu kkunsidrati.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-użu ta' ceftolozane/tazobactam jista' jgħin it-tkabbir żejjed ta' mikroorganizmi mhux suxxettibbli. Jekk issehħ super infezzjoni matul jew wara t-trattament, għandhom jittieħdu miżuri xierqa.

Ceftolozane/tazobactam mhuwiex attiv kontra batterji li jipproduċu enzimi beta-lactamase li huma kapaċi jiddegradaw ceftolozane u li mhumiex inibiti mill-komponent ta' tazobactam (ara sezzjoni 5.1).

Serokonverżjoni bit-test dirett ta' antiglobulina (test ta' Coombs) u riskju possibbli ta' anemija emolitika

L-iżvilupp ta' riżultat pożittiv għat-test dirett ta' antiglobulina (DAGT - *direct antiglobulin test*) jista' jseħħ waqt trattament b'ceftolozane/tazobactam (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi, ma kien hemm l-ebda xhieda ta' emolisi f'pazjenti li żviluppaw riżultat pożittiv għal DAGT bit-trattament.

Kontenut ta' sodium

Ceftolozane/tazobactam fih 230 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 11.5% tal-ammont massimu ta' 2 g ta' sodium li għandu jittieħed minn adult kuljum irrakkomandat mill-WHO. Il-kunjett rikostitwit b'10 mL ta' 0.9% sodium chloride (salina normali) għall-injezzjoni jkun fih 265 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 13.3% tal-ammont massimu ta' 2 g ta' sodium li għandu jittieħed minn adult kuljum irrakkomandat mill-WHO.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

L-ebda interazzjonijiet sinifikanti tal-prodott mediċinali mhuma antiċipati bejn ceftolozane/tazobactam u substrati, inibituri, u indutturi ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs) ibbażat fuq studji *in vitro* u *in vivo*.

Studji *in vitro* wrew li ceftolozane, tazobactam u l-metabolit M1 ta' tazobactam ma inibixxewx CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4, u ma induċewx CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma.

Ceftolozane u tazobactam ma kinux substrati għal P-gp jew BCRP, u tazobactam ma kienx substrat għal OCT2, *in vitro* f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma. Dejta *in vitro* tindika li ceftolozane ma inibixxiex P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, jew MATE2-K *in vitro* f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma. Dejta *in vitro* tindika li la tazobactam u lanqas il-metabolit M1 ta' tazobactam ma jinibixxu P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, jew it-trasportaturi BSEP f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma.

Tazobactam huwa sottostrat għal OAT1 u OAT3. *In vitro*, tazobactam inibixxa t-trasportaturi umani OAT1 u OAT3 b'valuri IC_{50} ta' 118 u 147 mkg/mL, rispettivament. L-għoti flimkien ta' ceftolozane/tazobactam ma' substrat ta' OAT1 u OAT3 furosemide fi studju kliniku ma' ziedx b' mod sinifikanti l-esponimenti ta' furosemide fil-plażma (proporzjonijiet medji ġeometriċi ta' 0.83 u 0.87 għas- C_{max} u l-AUC, rispettivament). Madankollu, sustanzi attivi li jinibixxu OAT1 jew OAT3 (eż., probenecid) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' tazobactam fil-plażma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' ceftolozane/tazobactam f'nisa tqal. Tazobactam jgħaddi mill-plaċenta. Mhux magħruf jekk ceftolozane jgħaddix mill-plaċenta.

Studji f'animali b'tazobactam urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) mingħajr evidenza ta' effetti teratoġeniċi. Studji b'ceftolozane fuq il-ġrieden u l-firien m'urewx xhieda ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva jew teratoġeniċità. Cefzolozane mogħti lil firien matul it-tqala u t-treddigh ġie assoċjat ma' tnaqqis fir-rispons awditorju għal hasda fi frieħ irġiel f'jum 60 wara t-twelid (PND - *postnatal day*) (ara sezzjoni 5.3).

Zerbaxa għandu jintuża biss matul it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jiżboq ir-riskji possibbli lill-mara tqala u lill-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ceftolozane u tazobactam jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Zerbaxa, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effetti ta' ceftolozane u tazobactam fuq il-fertilità fil-bnedmin ma' ġewx studjati. Studji dwar il-fertilità fil-firien ma' wrew l-ebda effett fuq il-fertilità u t-tgħammir wara l-għoti ta' tazobactam ġol-peritonew jew l-għoti ta' ceftolozane ġol-vini (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zerbaxa jista' jkollu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jseħħ sturdament wara l-għoti ta' Zerbaxa (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Zerbaxa ġie evalwat fi provi kliniċi, ta' Fażi 3 ikkontrollati b'komparatur, dwar infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju (li jinkludu pajelonefrite) f'pazjenti adulti.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 3\%$ f'għabra ta' provi ta' Fażi 3 ta' infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju, inkluża pajelonefrite) li seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa kienu dardir, uġiġħ ta' ras, stitikezza, dijarea, u deni kienu ġeneralment ħfief jew moderati fis-severità tagħhom.

Zerbaxa ġie evalwat fi prova klinika ta' Fażi 3, ikkontrollata b'sustanza ta' paragon, ta' pazjenti adulti b'pulmonite li tittieħed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ($\geq 5\%$ fi prova ta' Fażi 3 ta' pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur) li seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa kienu dijarea, żieda fl-alanine aminotransferase, u żieda fl-aspartate aminotransferase u b'mod ġenerali kienu ħfief jew moderati fis-severità tagħhom.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati matul il-provi kliniċi b'Zerbaxa fl-adulti. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza jinkisbu skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$) (ara Tabella 4).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi identifikati matul il-provi kliniċi b'ceftolozane/tazobactam fl-adulti

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> ²	Kandidajasi inkluż orofaringali u vulvovaginali ¹ , kolite kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infezzjoni bil-fungu fl-apparat tal-awrina ¹ , infezzjoni kkawżata minn <i>Clostridioides difficile</i> ²
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitozi ¹	Anemija ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalimja ¹	Iperglicemija ¹ , ipomagnesimja ¹ , ipofosfatemija ¹
Disturbi psikjatriċi	Insomnja ¹ , ansjetà ¹	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras ¹ , sturdament ¹	Puplesija iskemika ¹
Disturbi fil-qalb		Fibrillazzjoni tal-atrju ¹ , takikardija ¹ , angina pectoris ¹
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa ¹	Flebite ¹ , trombozi fil-vini ¹
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Qtuġh ta' nifs ¹
Disturbi gastrointestinali	Nawsja ¹ , dijarea ³ , stitikezza ¹ , rimettar ³ , uġiġh fl-addome ¹	Gastrite ¹ , nefha fl-addome ¹ , dispepsja ¹ , gass ¹ , ileus paralitiku ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx ¹	Urtikarja ¹
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Indeboliment tal-kliewi ¹ , insuffiċjenza tal-kliewi ¹
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni ¹ , reazzjonijiet fil-post tal-infużjoni ¹	
Investigazzjonijiet	Żieda fl-alanine aminotransferase ³ , żieda fl-aspartate aminotransferase ³ , żieda fit-transaminases ² , riżultat mhux normali ta' test tal-funzjoni tal-fwied ² , żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem ² , żieda fil-gamma-glutamyltransferase ²	Riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs ³ , żieda fil-gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) fis-serum ¹ , żieda fl-alkaline phosphatase fis-serum ¹ , riżultat pożittiv għat-test ta' <i>Clostridioides</i> ²

¹ Speċifiku/a/ċi għall-indikazzjonijiet ta' infezzjonijiet intraddominali kkumplikati, pajelonefrite akuta, u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina ttrattati b'Zerbaxa (1 g / 0.5 g ġol-vini kull 8 sigħat) sa 14-il jum.

² Speċifiku/a/ċi għall-indikazzjoni ta' pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur ittrattata b'Zerbaxa (2 g / 1 g ġol-vini kull 8 sigħat) sa 14-il jum.

³ Tapplika għall-indikazzjonijiet kollha: infezzjonijiet intraddominali kkumplikati, pajelonefrite akuta, infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-valutazzjoni tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi, b'età mit-twelid sa anqas minn 18-il sena, hija bbażata fuq id-*data* dwar is-sigurtà minn żewġ provi li fihom 70 pazjent b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u 100 pazjent b'infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (inkluża pajelonefrite akuta) rċiew Zerbaxa. Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-170 pazjent pedjatriku kien b'mod ġenerali simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina (inkluża pajelonefrite akuta). Kien hemm tliet reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati fil-popolazzjoni pedjatrika: newtopenija, zieda fl-aptit, u disgewżja (kollha bi frekwenza komuni). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 2\%$ f'gabra ta' provi pedjatriċi ta' fażi 2) li sehhew f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa kienu dijarea, zieda fl-alanine aminotransferase u zieda fl-aspartate aminotransferase. *Data* dwar is-sigurtà f'pazjenti b'età anqas minn 3 xhur b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati hija limitata.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Valuri tal-laboratorju

L-iżvilupp ta' riżultat pożittiv għat-test dirett ta' Coombs jista' jsehh matul it-trattament b'Zerbaxa. L-inċidenza ta' serokonverżjoni għal riżultat pożittiv għat-test dirett ta' Coombs kienet ta' 0.2% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa u 0% f'pazjenti li kienu qed jirċievu s-sustanza ta' paragun fil-provi kliniċi ta' infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju fl-adulti. L-inċidenza ta' serokonverżjoni għal riżultat pożittiv għat-test dirett ta' Coombs kienet ta' 31.2% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa u 3.6% f'pazjenti li kienu qed jirċievu meropenem fil-prova klinika ta' pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur fl-adulti. L-inċidenza ta' serokonverżjoni għal riżultat pożittiv tat-test dirett ta' Coombs kienet ta' 45.3% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa u 33.3% f'pazjenti li kienu qed jirċievu meropenem fil-prova klinika pedjatrika dwar infezzjoni intraddominali kkumplikata. L-inċidenza ta' serokonverżjoni għal riżultat pożittiv tat-test dirett ta' Coombs kienet ta' 29.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zerbaxa u 8.7% f'pazjenti li kienu qed jirċievu meropenem fil-prova klinika pedjatrika dwar infezzjoni kkumplikata fl-apparat tal-awrina. Fl-istudji kliniċi, ma kien hemm l-ebda xhieda ta' emolisi f'pazjenti li żviluppaw riżultat pożittiv għat-test dirett ta' Coombs fi kwalunkwe grupp ta' trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva ta' Zerbaxa. L-ogħla doża singola ta' Zerbaxa użata fil-provi kliniċi kienet ta' 3 g/1.5 g ta' ceftolozane/tazobactam mogħtija lill-voluntiera f'saħħithom.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, Zerbaxa għandu jitwaqqaf u jingħata trattament ġenerali ta' appoġġ. Zerbaxa jista' jitneħħa permezz tal-emodijalisi. Madwar 66% ta' ceftolozane, 56% ta' tazobactam, u 51% tal-metabolit M1 ta' tazobactam, tneħhew permezz tad-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, cephalosporins u penems oħra, Kodiċi ATC: J01DI54.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ceftolozane jappartjeni għall-klassi ta' antimikrobjali cephalosporin. Ceftolozane jeżerċita attività batteriċida billi jeħel ma' proteini importanti li jeħlu mal-penicillin (PBPs, penicillin-binding proteins), u dan jirriżulta fl-inibizzjoni tas-sintesi tal-ħajt taċ-ċellula tal-batterja u l-mewt sussegwenti taċ-ċellula.

Tazobactam huwa beta-lactam strutturalment relatat mal-penicillins. Huwa inibitur ta' ħafna beta-lactamases molekulari tal-Klassi A inkluż l-enzimi CTX-M, SHV, u TEM. Ara taħt.

Mekkaniżmi ta' reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza tal-batterji għal ceftolozane/tazobactam jinkludu:

- i. Produzzjoni ta' beta-lactamases li jistgħu jidrolizzaw ceftolozane u li mhumiex inibiti minn tazobactam (ara taħt)
- ii. Modifikazzjoni tal-PBPs

Tazobactam ma jinibixxix l-enzimi kollha tal-Klassi A.

Barra dan tazobactam ma jinibixxix it-tipi ta' beta-lactamase li ġejjin:

- i. Enzimi AmpC (magħmula minn Enterobacterales)
- ii. Carbapenemases abbażi ta' serine (eż., *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [KPCs])
- iii. Metallo-beta-lactamases (eż., New Delhi metallo-beta-lactamase [NDM])
- iv. Beta-lactamases tal-Klassi D ta' Ambler (OXA-carbapenemases)

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Għal ceftolozane il-ħin li matulu l-konċentrazzjoni fil-plażma taqbeż il-konċentrazzjoni inibitorja minima ta' ceftolozane għall-organizmu li qed jinfetta intwera li huwa l-aħjar tbassir ta' effikaċja f' infezzjoni fl-annimali bħala mudelli.

Għal tazobactam l-indiċi PD assoċjat mal-effikaċja ġie stmat li huwa l-perċentwal tal-intervall bejn doża u oħra li matulu l-konċentrazzjoni ta' tazobactam fil-plażma taqbeż valur ta' limitu (%T > limitu). Ġie determinat li l-ħin li matulu l-konċentrazzjoni tkun oġġla mil-limitu huwa l-parametru li l-aktar ibassar l-effikaċja ta' tazobactam f' mudelli mhux kliniċi *in vitro* u *in vivo*.

Breakpoints tal-ittestjar għas-suxxettibbiltà

Il-breakpoints tal-koncentrazzjoni inibitorja minima stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar Ittestjar għas-Suxxettibbiltà Antimikrobjali (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) huma kif ġej:

Patoġenu	Tip ta' Infezzjoni	Koncentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (mg/L)	
		Suxxettibbli	Reżistenti
Enterobacterales	Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati* Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju* Pajelonefrite akuta* Pulmonite li tittieħed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati* Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju* Pajelonefrite akuta* Pulmonite li tittieħed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pulmonite li tittieħed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur**	≤ 0.5	> 0.5

*Ibbażat fuq 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat.

**Ibbażat fuq 2 g ceftolozane / 1 g tazobactam ġol-vini kull 8 sigħat.

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

L-effikaċja ntweriet fi studji kliniċi kontra l-patoġeni elenkati taħt kull indikazzjoni li kienu suxxettibbli għal Zerbaxa *in vitro*:

Infezzjonijiet intraddominali kkumplikati

Batterji Gram negattivi

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Batterji Gram pożittivi

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju, li jinkludu pajelonefrite

Batterji Gram negattivi

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pulmonite li tittiehed fi spatar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur

Batterji gram negattivi

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

L-effikaċja klinika ma ġietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin, għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li huma jkunu suxxettibbli għal Zerbaxa fin-nuqqas ta' mekkaniżmi miksuba ta' reżistenza:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Dejta *in vitro* tindika li l-ispeċi li ġejjin mhumiex suxxettibbli għal ceftolozane/tazobactam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Popolazzjoni pedjatrika

Zerbaxa ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, b'għażla arbitraria, ikkontrollati b'sustanza attiva f'pazjenti pedjatriċi ta' età mit-twelid (iddefinit b'hala età > 32 ġimgha ta' tqala u ≥ 7 ijiem wara t-twelid) sa inqas minn 18-il sena, wiehed f'pazjenti b'infezzjonijiet intraddominali ikkumplikati (flimkien ma' metronidazole), u l-ieħor f'pazjenti b'infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina u pajelonefrite akuta. L-għanijiet primarji f'dawn l-istudji kienu biex jiġu vvalutati s-sigurtà u t-tollerabilità ta' ceftolozane/tazobactam; l-effikaċja kienet il-punt finali sekondarju deskrittiv. Pazjenti ta' inqas minn 18-il sena b'eGFR ta' < 50 mL/min/1.73 m² (stmata bl-użu tal-equation Bedside Schwartz) ġew esklużi minn dawn il-provi kliniċi. Barra dan, data f'pazjenti b'età ta' inqas minn 3 xhur b'infezzjonijiet intraddominali ikkumplikati hija limitata ħafna (pazjent wiehed fil-grupp ta' Zerbaxa). Ir-rata ta' fejqan kliniku f'TOC (MITT) kienet ta' 80.0% (56/70) għal Zerbaxa mqabbla ma' 100.0% (21/21) għal meropenem f'pazjenti pedjatriċi b'infezzjonijiet intraddominali kumplikati. Ir-rata ta' eradikazzjoni mikrobijoloġika f'TOC (mMITT) kienet ta' 84.5% (60/71) għal Zerbaxa mqabbel ma' 87.5% (21/24) għal meropenem f'pazjenti pedjatriċi b'pajelonefrite akuta u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina.

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Zerbaxa f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f'pulmonite li tittiehed fi spatar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Is-C_{max} u l-AUC ta' ceftolozane/tazobactam jiżdiedu bejn wiehed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda ta' doża waħda ta' 250 mg sa 3 g, u fil-medda ta' doża waħda ta' tazobactam ta' 500 mg sa 1.5 g. L-ebda akkumulazzjoni sinifikanti ta' ceftolozane/tazobactam ma tiġi osservata wara infużjonijiet IV multipli ta' siegħa ta' 1 g / 0.5 g ta' ceftolozane/tazobactam jew 2 g / 1 g ceftolozane/tazobactam mogħtija kull 8 siegħat sa 10 ijiem f'adulti f'saħħithom b'funzjoni

normali tal-kliewi. Il-half life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' ceftolozane jew tazobactam hi indipendenti mid-doża.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' ceftolozane u tazobactam mal-proteini tal-plażma tal-bniedem hu baxx (madwar 16% sa 21% u 30%, rispettivament). Il-medja (koeffiċjent ta' varjazzjoni CV% - *coefficient of variation*) tal-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' ceftolozane/tazobactam f'irġiel adulti f'saħħithom (n=51) wara doża waħda IV ta' 1 g / 0.5 g kienet ta' 13.5 L (21%) u 18.2 L (25%) għal ceftolozane u tazobactam, rispettivament, u dan hu simili għall-volum ta' fluwidu ekstracellulari.

Wara infużjonijiet ta' siegħa ġol-vini ta' 2 g / 1 g ceftolozane/tazobactam jew aġġustati abbażi tal-funzjoni tal-kliewi kull 8 sigħat f'pazjenti adulti ventilati b'pulmonite kkonfermata jew issusspettata (N=22), il-koncentrazzjonijiet ta' ceftolozane u tazobactam fil-fluwidu tal-kisja tal-epitelju tal-pulmun kienu aktar minn 8 mcg/mL u 1 mcg/mL, rispettivament, fuq 100% tal-intervall tal-ghoti tad-doża. Proporzjonijiet medji tal-AUC ta' ceftolozane u tazobactam mill-epitelju tal-pulmun għal ħielsa fil-plasma kienu madwar 50% u 62%, rispettivament u jixbhu lil dawk ta' individwi adulti f'saħħithom (madwar 61% u 63%, rispettivament) li kienu qed jirċievu 1 g / 0.5 g ceftolozane/tazobactam.

Bijotrasformazzjoni

Ceftolozane jiġi eliminat fl-awrina bħala sustanza oriġinali mhux mibdula, u għalhekk ma jidherx li jiġi metabolizzat fi kwalunkwe grad sinifikanti. Iċ-ċirku beta-lactam ta' tazobactam jiġi idrolizzat biex jifforma l-metabolit M1 farmakoloġikament inattiv ta' tazobactam.

Eliminazzjoni

Ceftolozane, tazobactam u l-metabolit M1 ta' tazobactam jiġu eliminati mill-kliewi. Wara l-ghoti ta' doża waħda IV ta' 1 g / 0.5 g ta' ceftolozane/tazobactam lil irġiel adulti f'saħħithom, iktar minn 95% ta' ceftolozane ġie eliminat fl-awrina bħala s-sustanza oriġinali mhux mibdula. Iktar minn 80% ta' tazobactam tneħħa bħala l-kompost oriġinali bil-bqija tal-ammont li tneħħa bħala l-metabolit M1 ta' tazobactam. Wara doża waħda ta' ceftolozane/tazobactam, it-tneħħija ta' ceftolozane mill-kliewi (3.41 - 6.69 L/siegħa) kienet simili għat-tneħħija mill-plażma (4.10 - 6.73 L/siegħa) u kienet simili għar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari tal-porzjon mhux imwaħħal, li jissuġġerixxi li ceftolozane jiġi eliminat mill-kliewi permezz ta' filtrazzjoni glomerulari.

Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' ceftolozane u tazobactam f'adulti f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi hi ta' madwar 3 sigħat u siegħa, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Is- C_{max} u l-AUC ta' ceftolozane/tazobactam jiżdiedu fi proporzjon mad-doża. Il-livelli ta' ceftolozane/tazobactam fil-plażma ma jiżdidux b'mod sinifikanti wara infużjonijiet IV multipli sa 2.0 g / 1.0 g mogħtija kull 8 sigħat sa 10 ijiem f'adulti f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' ceftolozane hija indipendenti mid-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ceftolozane/tazobactam u l-metabolit M1 ta' tazobactam jiġu eliminati mill-kliewi.

Il-medja ġeometrika normalizzata tal-AUC ta' doża ta' ceftolozane żdiedet sa 1.26 darbiet, 2.5 darbiet, u 5 darbiet aktar f'adulti b'indeboliment ħafif, moderat, u sever tal-kliewi rispettivament, meta mqabbla ma' adulti f'saħħithom b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-medja ġeometrika normalizzata tal-AUC ta' doża rispettiva ta' tazobactam żdiedet sa madwar 1.3 darbiet, darbtejn, u 4 darbiet aktar. Biex jinżammu esponimenti sistemici simili għal dawk b'funzjoni normali tal-kliewi, hu meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

F'adulti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu fuq l-emodijalisi, madwar żewġ terzi tad-doża mogħtija ta' ceftolozane/tazobactam titneħħa permezz tal-emodijalisi. Id-doża rakkomandata f'adulti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu fuq l-emodijalisi b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati jew infezzjonijiet ikkumplikati tal-passaġġ urinarju (inkluża pajelonefrite akuta) hi ta' doża għolja waħda tal-bidu ta' 500 mg / 250 mg ta' ceftolozane/tazobactam segwita minn doża ta' manteniment ta' 100 mg / 50 mg ta' ceftolozane/tazobactam mogħtija kull 8 sigħat għall-bqija tal-perjodu ta' trattament. Id-doża rakkomandata f'adulti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkunu fuq l-emodijalisi b'pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur hija doża waħda għolja tal-bidu ta' 1.5 g / 0.75 g ceftolozane/tazobactam segwita minn doża ta' manteniment ta' 300 mg / 150 mg ta' ceftolozane/tazobactam mogħtija kull 8 sigħat għall-kumpliment tal-perjodu ta' trattament. Bl-emodijalisi, id-doża għandha tinghata immedjatament wara t-tlestija tad-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Żieda fit-tneħħija mill-kliewi

Wara infużjoni waħda ta' siegħa ġol-vini ta' 2 g / 1 g ceftolozane/tazobactam lill-adulti morda serjament b'CrCL akbar minn jew ta' 180 mL/min (N=10), il-valuri medji tal-*half-life* terminali ta' ceftolozane u tazobactam kienu ta' 2.6 sigħat u 1.5 sigħat, rispettivament. Konċentrazzjonijiet ta' ceftolozane hieles fil-plasma kienu aktar minn 8 mcg/mL fuq 70% ta' perjodu ta' 8 sigħat; konċentrazzjonijiet ta' tazobactam hieles kienu aktar minn 1 mcg/mL fuq 60% ta' perjodu ta' 8 sigħat. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' ceftolozane/tazobactam għal pulmonite li tittiehed fi sptar, inkluża pulmonite assoċjata mal-ventilatur f'adulti b'żieda fit-tneħħija mill-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Billi ceftolozane/tazobactam ma jgħaddix minn metabolizmu fil-fwied, it-tneħħija sistemika ta' ceftolozane/tazobactam mhix mistennija li tiġi affettwata minn indeboliment tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal ceftolozane/tazobactam f'individwi b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' ceftolozane/tazobactam, ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment fir-rigward tal-età. L-ebda aġġustament fid-doża ta' ceftolozane/tazobactam mhu rakkomandat ibbażat fuq l-età waħidha.

Pazjenti pedjatriċi

Għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' Zerbaxa f'pazjenti pedjatriċi b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, inkluża pajelonefrite, irreferi għal Tabella 2 fis-sezzjoni 4.2.

Il-farmakokinetika ta' ceftolozane u tazobactam f'pazjenti pedjatriċi (b'età ta' inqas minn 18-il sena) ġiet evalwata fi studju wiehed ta' Fażi 1 (f'infezzjoni negattiva għal gram ippruvata jew issuspettata) u żewġ studji ta' Fażi 2 (b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati u infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina, inkluża pajelonefrite). Id-*data* minn dawn it-tliet studji ngabret f'daqqa u sar immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni biex jiġu stmati l-AUC u s-C_{max} pedjatriċi individwali fi stat fiss kif ukoll biex isiru simulazzjonijiet biex tiġi vvalutata l-probabbiltà ta' kisba tal-mira (PTA - *probability of target attainment*) tal-kriterju PK/PD.

L-AUC u s-C_{max} individwali fl-istat fiss għal ceftolozane u tazobactam, f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 2 sa inqas minn 18-il sena b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati jew infezzjonijiet ikkumplikati fl-apparat tal-awrina kienu b'mod ġenerali simili għal dawk fl-adulti. Hemm esperjenza limitata bl-użu ta' ceftolozane u tazobactam f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sentejn. Il-korsijiet tad-doża rakkomandati f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kienu bbażati fuq simulazzjonijiet li saru bl-użu ta' mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni, u mhux mistennija differenzi rilevanti b'mod kliniku fl-AUC u s-C_{max} fi stat fiss bejn pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sentejn u tfal akbar u adulti.

Ma kienx kemm biżżejjed *data* farmakokinetika klinika f'pazjenti pedjatriċi b'eGFR ta' ≤ 50 mL/min/1.73 m² b'infezzjonijiet intraddominali kkumplikati jew infezzjonijiet ikkumplikati fl-

apparat tal-awrina biex jiġi rakkomandat kors tad-doża għal pazjenti pedjatriċi b'eGFR ta' $\leq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Sess tal-persuna

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' ceftolozane/tazobactam, ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-AUC għal ceftolozane u tazobactam. L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat ibbażat fuq is-sess tal-persuna.

Etniċità

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' ceftolozane/tazobactam, ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-AUC ta' ceftolozane/tazobactam fil-Kawkasi meta mqabbla mal-etniċitajiet l-oħrajn. L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat ibbażat fuq ir-razza.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti f'annimali adulti u frieħ, jew effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma twettqux studji dwar il-karċinogeneċità bi ceftolozane/tazobactam.

Fi studji li mhumiex kliniċi, l-effetti dehru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Reazzjonijiet avversi mhux osservati fl-istudji kliniċi, iżda li dehru fl-annimali f'livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kienu kif ġej: ceftolozane mogħti lil firien waqt it-tqala u t-treddiġ ġie assoċjat ma' tnaqqis fir-rispons awditorju għal hasda f'60 ferħ raġel f'jum 60 wara t-twelid (PND - *postnatal day*) f'doži materni ta' 300 u 1 000 mg/kg/jum. Doża ta' 300 mg/kg/jum lil firien ġiet assoċjata ma' valur ta' esponiment għal ceftolozane fil-plażma (AUC) inqas mill-valur tal-AUC ta' ceftolozane fil-plażma bl-oġhla doża rakkomandata fil-bniedem ta' 2 grammi kull 8 sigħat.

L-iżvilupp immedjatment qabel u wara t-twelid kien indebolit (tnaqqis fil-piżijiet tal-frieħ, zieda fin-numru ta' frieħ li jitwiellu mejtin, zieda fir-rata ta' mortalità tal-frieħ) flimkien ma' tossiċità tal-omm wara l-ġhoti ta' tazobactam ġol-peritonew fil-far.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji dwar valutazzjoni tar-riskju ambjentali urew li wieħed mis-sustanzi attivi, ceftolozane, jista' jkun ta' riskju għall-organiżmi tal-ilma tal-wiċċ (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Arginine
Citric acid, anidru

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura tal-kamra jew 4 ijiem f' temperatura minn 2 sa 8 °C. Il-prodott mediċinali huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett mid-dawl meta ma jkunx maħżun fil-kartuna oriġinali.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u generalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' temperatura minn 2 sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 20 mL (hġieġ ċar ta' Tip I) b'tapp (lastku tal-bromobutyl) u sigill tat-tip flip-off.

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss.

It-teknika aseptika trid tiġi segwita fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Preparazzjoni tad-dożi

It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal kull kunjett jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għal kull kunjett; wara r-rikostituzzjoni il-kunjett għandu jiġi hawwad bil-mod biex jinħall it-trab. Il-volum finali hu ta' madwar 11.4 mL f'kull kunjett. Il-konċentrazzjoni li tinkiseb hi ta' madwar 132 mg/mL (88 mg/mL ta' ceftolozane u 44 mg/mL ta' tazobactam) f'kull kunjett.

ATTENZJONI: IS-SOLUZZJONI RIKOSTITWITA MHIJEX QEGĦDA GĦAL INJEZZJONI DIRETTA.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Zerbaxa hija ċara u bla kulur sa kemxejn safra.

Il-varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

Ara sezzjoni 4.2 għall-iskedi tad-dożi rakkomandati għal Zerbaxa abbażi tal-indikazzjoni u l-funzjoni tal-kliewi. Il-preparazzjoni għal kull doża qed tintwera taht.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' dożi għall-adulti f' BORŻA TAL-INFUŻJONI:

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 2 g ceftolozane / 1 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu minn żewġ kunjetti rikostitwiti (madwar 11.4 mL kull kunjett) permezz ta' siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 1.5 g ceftolozane / 0.75 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu minn kunjett wieħed rikostitwit (madwar 11.4 mL kull kunjett) u 5.7 mL mit-tieni kunjett rikostitwit permezz ta' siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu (madwar 11.4 mL) tal-kunjett rikostitwit billi tuża siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam: Iġbed 5.7 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 300 mg ceftolozane / 150 mg tazobactam: Iġbed 3.5 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam: Iġbed 2.9 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam: Iġbed 1.2 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' doži pedjatriċi f'BORŻA TAL-INFUŻJONI jew f'SIRINGA TAL-INFUŻJONI:

NOTA: Il-proċedura li ġejja tiddeskrivi l-passi biex tiġi preparata 100 mL ta' soluzzjoni ta' provvista b'koncentrazzjoni finali ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam. Il-volum ta' din is-soluzzjoni ta' provvista li għandu jingħata lill-pazjent pedjatriku se jkun ibbażat fuq il-kalkolu tad-doża xierqa abbażi tal-piż tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2). Il-passi dettaljati u l-kalkoli huma pprovduti.

1. Kif tipprepara s-soluzzjoni ta' provvista (100 mL ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam): Iġbed il-kontenut kollu (madwar 11.4 mL) tal-kunjett rikostitwit permezz ta' siringa u židu go borża tal-infużjoni li fiha 89 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.
2. Kif tipprepara l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni ta' provvista għall-infużjoni:
 - a. Ikkalkula l-ammont xieraq ta' Zerbaxa (f'mg) biex tagħti d-doża meħtieġa lill-pazjent pedjatriku. Abbażi ta' din id-doża f'mg, ikkalkula l-volum xieraq tas-soluzzjoni ta' provvista ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam li għandu jingħata. Irreferi għat-Tabella 5 hawn taht biex tikkonferma l-kalkoli. Innota li t-tabella MA TINKLUDIX id-doži kollha possibbli kkalkulati iżda tista' tintuża biex jiġi stmat il-volum approssimattiv biex jiġi verifikat il-kalkolu.
 - b. Ittrasferixxi l-volum ikkalkulat kif suppost tas-soluzzjoni ta' provvista għall-borża tal-infużjoni jew siringa tal-infużjoni ta' daqs xieraq. Il-valuri muriġa fit-Tabella 5 huma approssimattivi, u jista' jkun meħtieġ li għal volumi li huma iżgħar ikollok iżżid jew tnaqqas sal-eqreb linja tal-kejl ta' siringa ta' daqs xieraq.

Tabella 5: Kif tipprepara Zerbaxa għall-pazjenti pedjatriċi (mit-twelid* sal-età ta' anqas minn 18-il sena) mis-soluzzjoni ta' provvista ta' 100 mL ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam

Doża ta' Zerbaxa (mg/kg)	Piż (kg)	L-ammont ikkalkulat ta' ceftolozane (mg)	L-ammont ikkalkulat ta' tazobactam (mg)	Volum tas-soluzzjoni ta' provvista li għandu jingħata lill-pazjent (mL)
20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam**	50 u aktar	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

*Definit bħala età ta' > 32 ġimgħa ta' tqala u ≥ 7 ijiem wara t-twelid.

**Tfal li jiżnu > 50 kg u b'eGFR ta' > 50 mL/min/1.73 m² m'għandhomx jaqbu d-doża massima ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam.

Wiehed mis-sustanzi attivi, ceftolozane, jista' jkollu effett ta' hsara jekk imur fl-ambjent akkwatiku (ara sezzjoni 5.3). Tarmix fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott mal-ilma tad-drañaġġ. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1032/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornamenti sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zerbaxa 1 g / 0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
ceftolozane / tazobactam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih cefzolozane sulfate ekwivalenti għal 1 g ta' cefzolozane u tazobactam sodium
ekwivalenti għal 0.5 g ta' tazobactam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium chloride, arginine, citric acid, anidru

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1032/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zerbaxa 1 g / 0.5 g trab għal konċentrat
ceftolozane / tazobactam

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zerbaxa 1 g/0.5 g trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ceftolozane/tazobactam

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zerbaxa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Zerbaxa
3. Kif għandek tiehu Zerbaxa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zerbaxa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zerbaxa u għalxiex jintuża

Zerbaxa hija medicina li tintuża biex tittratta firxa ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterji. Huwa fih żewġ sustanzi attivi:

- ceftolozane, antibijotiku li jagħmel parti mill-grupp tas-“cephalosporins” u li jista' joqtol ċerti batterji li kapaci jikkawżaw infezzjoni;
- tazobactam, li jimblokka l-azzjoni ta' ċerti enzimi msejha beta lactamases. Dawn l-enzimi jagħmlu l-batterji reżistenti għal ceftolozane billi jiddiżintegraw l-antibijotiku qabel ma jkun jista' jahdem. Billi jimblokka l-azzjoni tagħhom, tazobactam jagħmel ceftolozane iktar effettiv biex joqtol il-batterji.

Zerbaxa jintuża fil-gruppi tal-etajiet kollha biex jittratta infezzjonijiet ikkumplikati ġewwa l-addome, u fil-kliewi u fis-sistema urinarja.

Zerbaxa jintuża wkoll fl-adulti biex jittratta infezzjoni fil-pulmun imsejha “pulmonite”.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zerbaxa

Tihux Zerbaxa

- jekk inti allergiku għal ceftolozane, tazobactam jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal medicini magħrufa bħala “cephalosporins”.
- jekk kellek reazzjoni allergika severa (eż., taqxir sever tal-ġilda; nefha fil-wiċċ, fl-idejn, fis-saqajn, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma; jew diffikultà biex tibra' jew biex tiehu n-nifs) għal ċerti antibijotiċi oħra (eż., penicillins jew carbapenems).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zerbaxa jekk taf li inti, jew fil-passat kont allergiku għal cephalosporins, penicillins jew antibijotiċi oħrajn.

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk tiżviluppa dijarea waqt li tkun qed tiehu Zerbaxa.

Waqf jew wara t-trattament b'Zerbaxa jistgħu jseħħu infezzjonijiet ikkawżati minn batterji li ma jkunux sensitivi għal Zerbaxa jew li jkunu kkawżati minn fungu. Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkun li għandek infezzjoni oħra.

It-trattament b'Zerbaxa xi drabi jikkawża l-produzzjoni ta' antikorpi li jirreaġixxu maċ-ċelluli homor tad-demmi tiegħek. Jekk jgħidulek li inti għandek riżultat mhux normali ta' test tad-demmi (imsejjaħ it-test ta' Coombs) għid lit-tabib tiegħek li inti qed tiegħu jew li dan l-aħħar hadt Zerbaxa.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal li għandhom inqas minn 18-il sena biex tittratta pulmonite għax m'hemm informazzjoni biżżejjed dwar l-użu f'dan il-grupp ta' età għat-trattament ta' din l-infezzjoni.

Medicini oħra u Zerbaxa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra.

Xi medicini jistgħu jkollhom interazzjoni ma' ceftolozane u tazobactam. Dawn jinkludu:

- Probenecid (medicina għall-gotta). Din tista' żżid il-hin li tazobactam jiegħu biex johroġ minn gismek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', jew taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk għandekx tirċievi Zerbaxa waqt it-tqala.

Jekk inti qed tredda' it-tabib se jagħtik parir dwar jekk għandekx twaqqaf it-treddiġh jew twaqqafx jew tevitax terapija b'Zerbaxa wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zerbaxa jista' jikkawża sturdament, li jista' jaffettwa l-hila li ssuq u thaddem magni.

Zerbaxa fih is-sodium

Din il-medicina fiha 230 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 11.5% tat-tehid massimu ta' sodium rakkomandat li jittiehed mid-dieta kuljum għal adult. Il-kunjett rikostitwit b'10 mL ta' 0.9% sodium chloride (salina normali) għall-injezzjoni fih 265 mg sodium f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 13.3% tat-tehid massimu ta' sodium rakkomandat li jittiehed mid-dieta kuljum għal adult.

3. Kif għandek tiegħu Zerbaxa

It-tabib tiegħek jew professjonist ieħor fil-qasam tal-kura tas-saħħa se jagħtuk din il-medicina go wahda mill-vini tiegħek permezz ta' infużjoni (drupp) li jdum siegħa. Id-doża tal-medicina mogħtija lilek tiddependi fuq jekk għandekx problemi tal-kliewi jew le.

Id-doża tiddependi fuq it-tip ta' infezzjoni li inti għandek, fejn qegħda l-infezzjoni fil-gisem u kemm hi serja l-infezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi fuq id-doża li inti teħtieġ.

Użu fl-adulti

Id-doża rakkomandata ta' Zerbaxa hi 1 g ta' ceftolozane u 0.5 g ta' tazobactam jew 2 g ta' ceftolozane u 1 g ta' tazobactam kull 8 sigħat, li jingħata go wahda mill-vini tiegħek (direttament fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmi).

It-trattament b'Zerbaxa normalment idum bejn 4 u 14-il jum, skont is-severità u l-post tal-infezzjoni, u kif gismek jirrispondi għat-trattament.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża rakkomandata ta' Zerbaxa hija ta' 20 mg/kg ta' ceftolozane u 10 mg/kg ta' tazobactam kull 8 sigħat, li jingħata go waħda mill-vini tiegħek (direttament fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm). Id-doża m'għandhiex taqbeż 1 g ta' ceftolozane u 0.5 g ta' tazobactam.

It-trattament b'Zerbaxa normalment idum bejn 5 u 14-il jum, skont is-severità u l-post tal-infezzjoni, u kif għismek jirrispondi għat-trattament.

Pazjenti bi problemi tal-kliewi

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża ta' Zerbaxa jew jiddeċiedi kemm ta' spiss se jingħatalek Zerbaxa. It-tabib tiegħek jista' ikun irid ukoll jittestja d-demmm tiegħek biex jiżgura li inti tirċievi doża xierqa, speċjalment jekk ikollok tiehu din medicġna għal żmien twil.

Jekk tiehu Zerbaxa aktar milli suppost

Billi dan il-prodott jingħata minn tabib jew professjonist ieħor fil-qasam tal-kura tas-saħħa, hu improbabbli ħafna li inti tingħata wisq Zerbaxa. Madankollu jekk għandek xi tħassib inti għandek tgħarraf lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar immedjatament.

Jekk tiegħaf tiehu Zerbaxa

Jekk taħseb li ma tkunx ingħatajt doża ta' Zerbaxa, għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist ieħor fil-qasam tal-kura tas-saħħa immedjatament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicġna, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicġna oħra, din il-medicġna tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi għaliex tista' tkun teħtiegħ trattament mediku urġenti:

- Nefha f'daqqa waħda f'xofftejk, f'wiċċek, fil-gerżuma jew f'ilsienek; raxx qawwi; u, problemi biex tibra' jew tiehu n-nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika qawwija (anafilassi) u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja
- Dijarea li ssir qawwija jew ma titlaqx jew ippurgar li jkun fih id-demmm jew il-mukus waqt jew wara t-trattament b'Zerbaxa. F'din is-sitwazzjoni, inti m'għandekx tiehu medicġni li jwaqqfu jew idewmu l-moviment tal-imsaren

Adulti ttrattati għal infezzjonijiet ikkumplikati fl-addome, u fil-kliewi u fis-sistema awrinarja

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

Ugħigh ta' ras, ugħigh fl-istonku, stitikezza, dijarea, dardir, rimettar, żieda fl-enzimi tal-fwied (minn testijiet tad-demmm), raxx, deni (temperatura għolja), tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm, tnaqqis fil-potassium (minn testijiet tad-demmm), żieda fin-numru ta' ċerti tipi ta' ċelluli tad-demmm magħrufa bħala plejtlits, sturdament, ansjetà, diffikultà biex torqod, reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Effetti sekondarji **mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira minħabba batterji ta' C. Difficile, infjammazzjoni tal-istonku, nefha fl-addome, indigestjoni, gass eċċessiv fl-istonku jew fil-musrana, sadda fil-musrana, infezzjoni bil-ħmira fil-halq (ħrar), infezzjoni bil-ħmira fil-partijiet ta' barra tal-ġenitali tal-mara, infezzjoni bil-fungu fl-apparat tal-awrina, żieda fil-livelli (minn testijiet tad-demmm) ta' zokkor (glucose) fid-demmm, tnaqqis fil-livelli (minn testijiet tad-demmm) ta' magnesium, tnaqqis fil-livelli (minn testijiet tad-demmm) ta' phosphate, puplesija iskemika (puplesija kkawzata minn tnaqqis fil-provvista tad-demmm lejn il-moħħ), irritazzjoni jew infjammazzjoni ta' vina fil-post tal-injezzjoni, trombozi fil-vini (tagħqid tad-demmm go vina),

għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, fibrillazzjoni tal-atriju (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari), qalb tħabbat tghaġġel, angina pectoris (uġiġh fis-sider jew sensazzjoni ta' tagħfis, jew toqla fis-sider), raxx bil-ħakk jew nefħiet fil-ġilda, ħorriqija, riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs (test tad-demmm li jfittex antikorpi li jistgħu jiġġieldu kontra ċ-ċelluli ħomor tad-demmm tiegħek), problemi fil-kliewi, mard tal-kliewi, qtugħ ta' nifs

Effetti sekondarji addizzjonali osservati fi tfal u adolexxenti ttrattati għal infezzjonijiet ikkumplikati fl-addome, u fil-kliewi u fis-sistema awrinarja

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

Żieda fl-aptit, għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, bidla fit-togħma

Adulti ttrattati għal infezzjoni fil-pulmuni msejha "pulmonite"

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira minħabba l-batterji *C. difficile*, dijarea, rimettar, żieda fl-enzimi tal-fwied (minn testijiet tad-demmm)

Effetti sekondarji **mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Infezzjoni minħabba batterji *C. difficile*, test pożittiv għal *C. difficile* (minn test tal-ippurġar), riżultat pożittiv għat-test ta' Coombs (test tad-demmm li jfittex antikorpi li jistgħu jiġġieldu kontra ċ-ċelluli ħomor fid-demmm tiegħek)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zerbaxa

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara "JIS." Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Aħzen fi frigiġ (2 °C – 8 °C).

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zerbaxa

- Is-sustanzi attivi huma ceftolozane u tazobactam.
- Kull kunjett fih ceftolozane sulfate ekwivalenti għal 1 g ta' ceftolozane u tazobactam sodium ekwivalenti għal 0.5 g ta' tazobactam. Għal doži aktar minn 1 g ceftolozane u 0.5 g tazobactam, jintużaw żewġ kunjetti.
- L-eċċipjent l-oħra huma sodium chloride, arginine, u citric acid, anidru.

Kif jidher Zerbaxa u l-kontenut tal-pakkett

Zerbaxa hu trab minn abjad sa ftit isfar għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) fornut f'kunjett.

Zerbaxa hu disponibbli f'pakketti li jkun fihom kunjett ta' ħgieg ċar ta' Tip I ta' 20 mL b'tapp (lastku tal-bromobutylyl) u sigill tat-tip flip-off.

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:

Preparazzjoni tas-soluzzjonijiet

Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss.

It-teknika asettika trid tiġi segwita fil-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Preparazzjoni tad-dożi

It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal kull kunjett jiġi rikostitwit b'10 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għal kull kunjett; wara r-rikostituzzjoni l-kunjett għandu jithawwad bil-mod biex jinħall it-trab. Il-volum finali hu ta' madwar 11.4 mL f'kull kunjett. Il-konċentrazzjoni li tinkiseb hi ta' madwar 132 mg/mL (88 mg/mL ta' ceftolozane u 44 mg/mL ta' tazobactam) f'kull kunjett.

ATTENZJONI: IS-SOLUZZJONI RIKOSTITWITA MHIJIEX QEGHDA GĦAL INJEZZJONI DIRETTA.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Zerbaxa hija ċara u bla kulur sa kemxejn safra.

Il-varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-qawwa tal-prodott.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura tal-kamra jew 4 ijiem f'temperatura ta' 2 sa 8 °C. Il-prodott medicinali huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett mid-dawl meta ma jkunx maħzun fil-kartuna oriġinali.

Ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-iskedi tad-dożi rrakkomandati għal Zerbaxa abbażi tal-indikazzjoni u l-funzjoni tal-kliewi. Il-preparazzjoni għal kull doża qed tintwera taħt.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' dożi għall-adulti f'BORŻA TAL-INFUŻJONI:

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 2 g ceftolozane / 1 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu minn żewġ kunjetti rikostitwiti (madwar 11.4 mL kull kunjett) permezz ta' siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 1.5 g ceftolozane / 0.75 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu minn kunjett wieħed rikostitwit (madwar 11.4 mL kull kunjett) u 5.7 mL mit-tieni kunjett rikostitwit permezz ta' siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam: Iġbed il-kontenut kollu (madwar 11.4 mL) tal-kunjett rikostitwit billi tuża siringa u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 500 mg ceftolozane / 250 mg tazobactam: Iġbed 5.7 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 300 mg ceftolozane / 150 mg tazobactam: Iġbed 3.5 mL tal-kontenut tal-kunjett rikostitwit u židu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 250 mg ceftolozane / 125 mg tazobactam: Iġbed 2.9 mL tal-kontenut tal-kunnett rikostitwit u żidu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Għall-preparazzjoni tad-doża ta' 100 mg ceftolozane / 50 mg tazobactam: Iġbed 1.2 mL tal-kontenut tal-kunnett rikostitwit u żidu ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (salina normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' dozi pedjatriċi f'BORŻA TAL-INFUŻJONI jew f'SIRINGA TAL-INFUŻJONI:

NOTA: Il-proċedura li ġejja tiddekrivi l-passi biex tiġi preparata 100 mL ta' soluzzjoni ta' provvista b'konċentrazzjoni finali ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam. Il-volum ta' din is-soluzzjoni ta' provvista li għandu jingħata lill-pazjent pedjatriku se jkun ibbażat fuq il-kalkolu tad-doża xierqa abbażi tal-piż tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott). Il-passi dettaljati u l-kalkoli huma pprovduti.

1. Kif tipprepara s-soluzzjoni ta' provvista (100 mL ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam): Iġbed il-kontenut kollu (madwar 11.4 mL) tal-kunnett rikostitwit permezz ta' siringa u żidu go borża tal-infużjoni li fiha 89 mL ta' 0.9% sodium chloride għall-injezzjoni (saline normali) jew 5% glucose għall-injezzjoni.
2. Kif tipprepara l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni ta' provvista għall-infużjoni:
 - a. Ikkalkula l-ammont xieraq ta' Zerbaxa (f'mg) biex tagħti d-doża meħtieġa lill-pazjent pedjatriku. Abbażi ta' din id-doża f'mg, ikkalkula l-volum xieraq tas-soluzzjoni ta' provvista ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam li għandu jingħata. Irreferi għat-Tabella 1 hawn taħt biex tikkonferma l-kalkoli. Innota li t-tabella MA TINKLUDIX id-dozi kollha possibbli kkalkulati iżda tista' tintuża biex jiġi stmat il-volum approssimattiv biex jiġi verifikat il-kalkolu.
 - b. Itrasferixxi l-volum ikkalkulat kif suppost tas-soluzzjoni ta' provvista għall-borża tal-infużjoni jew siringa tal-infużjoni ta' daqs xieraq. Il-valuri murija fit-Tabella 1 huma approssimattivi, u jista' jkun meħtieġ li għal volumi li huma iżgħar ikollok iżżid jew tnaqqas sal-eqreb linja tal-kejl ta' siringa ta' daqs xieraq.

Tabella 1: Kif tipprepara Zerbaxa għall-pazjenti pedjatriċi (mit-twelid* sal-età ta' anqas minn 18-il sena) mis-soluzzjoni ta' provvista ta' 100 mL ta' 10 mg/mL ceftolozane / 5 mg/mL tazobactam

Doża ta' Zerbaxa (mg/kg)	Piż (kg)	L-ammont ikkalkulat ta' ceftolozane (mg)	L-ammont ikkalkulat ta' tazobactam (mg)	Volum tas-soluzzjoni ta' provvista li għandu jingħata lill-pazjent (mL)
20 mg/kg ceftolozane / 10 mg/kg tazobactam**	50 u aktar	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

*Definit bhala età ta' > 32 ġimġha ta' tqala u ≥ 7 ijiem wara t-twelid.

**Tfal li jiżnu > 50 kg u b'eGFR ta' > 50 mL/min/1.73 m² m'għandhomx jaqbz u d-doża massima ta' 1 g ceftolozane / 0.5 g tazobactam.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement wara li jiġi rikostitwit. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vverifikati.

Wieħed mis-sustanzi attivi, ceftozane, jista' jkollu effett ta' hsara jekk imur fl-ambjent akkwatiku. Tarmix fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott mal-ilma tad-draġġ. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.