

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerbaxa 1 g / 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera ceftolozanu siarczan w ilości odpowiadającej 1 g ceftolozanu oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu.

Po rekonstytucji przy użyciu 10 ml rozpuszczalnika, całkowita objętość roztworu w fiolce to 11,4 ml i zawiera 88 mg/ml ceftolozanu i 44 mg/ml tazobaktamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 10 mmol (230 mg) sodu.

Po rekonstytucji proszku przy użyciu 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań, fiolka zawiera 11,5 mmol (265 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zerbaxa jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1):

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej (patrz punkt 4.4);
- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (patrz punkt 4.4);
- Szpitalne zapalenie płuc (ang. HAP, *hospital-acquired pneumonia*), w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (ang. VAP, *ventilator-associated pneumonia*).

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania dożylnego u pacjentów z klirensem kreatyniny > 50 ml/min, w zależności od rodzaju zakażenia został przedstawiony w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawka dożylna produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od rodzaju zakażenia u pacjentów z klirensem kreatyniny > 50 ml/min

Rodzaj zakażenia	Dawka	Częstość podawania	Czas infuzji	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	4-14 dni
Powikłane zakażenia dróg moczowych Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	7 dni
Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	8-14 dni

* W przypadku podejrzenia występowania patogenów beztlenowych należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem.

** Należy stosować w skojarzeniu z antybiotykiem aktywnym przeciwko drobnoustrojom Gram-dodatnim, o których wiadomo lub podejrzewa się, że przyczyniają się do procesu zakaźnego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki wyłącznie ze względu na wiek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny [CrCL] > 50 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, należy dostosować dawkę zgodnie z wytycznymi podanymi w Tabeli 2 (patrz punkty 5.1 oraz 6.6).

Tabela 2: Zalecane schematy dawkowania produktu leczniczego Zerbaxa w infuzji dożylniej u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 50 ml/min

Szacowany CrCL (ml/min)*	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, powikłane zakażenia dróg moczowych i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek**	Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**
30 do 50	500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin
15 do 29	250 mg ceftolozanu / 125 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin	500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin

Szacowany CrCL (ml/min)*	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, powikłane zakażenia dróg moczowych i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek**	Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializie	Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu, a następnie po 8 godzinach dawka podtrzymująca wynosząca 100 mg ceftolozanu / 50 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia (w dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę należy podawać najwcześniej jak to możliwe po zakończeniu hemodializy)	Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 1,5 g ceftolozanu / 0,75 g tazobaktamu, a następnie po 8 godzinach dawka podtrzymująca 300 mg ceftolozanu / 150 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia (w dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę należy podawać najwcześniej jak to możliwe po zakończeniu hemodializy)

*CrCL obliczony na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta.

**Wszystkie dawki produktu leczniczego Zerbaxa, we wszystkich wskazaniach, należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z zaleceniami podanymi w Tabeli 1.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ceftolozanu z tazobaktamem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zerbaxa jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę dla wszystkich dawek.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na którykolwiek antybiotyk z grupy cefalosporyn;
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj antybiotyków beta-laktamowych (np. penicyliny lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić ciężkie i niekiedy zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne) (patrz punkty 4.3 i 4.8). Jeśli w czasie leczenia ceftolozanem z tazobaktamem wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i podjąć odpowiednie działania.

U pacjentów z nadwrażliwością na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie, może również występować nadwrażliwość na ceftolozan z tazobaktamem.

Ceftolozan z tazobaktamem jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na ceftolozan, tazobaktam lub cefalosporyny w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Ceftolozan z tazobaktamem jest również przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj antybiotyków beta-laktamowych (np. penicyliny lub karbapenemy) (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów z innego rodzaju reakcjami nadwrażliwości na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów otrzymujących ceftolozan z tazobaktamem obserwowano osłabienie czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę ceftolozanu z tazobaktamem należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.2, Tabela 2).

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek, skuteczność ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia była mniejsza niż u pacjentów z normalną czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia występują zaburzenia czynności nerek, należy regularnie kontrolować w celu wykrycia jakichkolwiek zmian w czynności nerek występujących w czasie leczenia, a dawkę ceftolozanu z tazobaktamem należy odpowiednio dostosować.

Ograniczenia badań klinicznych

Pacjenci z ciężkim upośledzeniem odporności, pacjenci z ciężką neutropenią oraz pacjenci dializowani ze schyłkową niewydolnością nerek zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

W badaniu z udziałem pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, najczęstszą diagnozą była perforacja wyrostka robaczkowego lub ropień okołowyrostkowy (420 z 970 [43,3%] pacjentów), z czego u 137 z 420 (32,6%) z tych pacjentów na początku leczenia występowało rozlane zapalenie otrzewnej. U około 82% wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu wynik w skali APACHE II (ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) wynosił < 10, a u 2,3% pacjentów na początku leczenia występowała bakteriemia. Wśród pacjentów podlegających ocenie klinicznej (ang. CE, *clinically evaluable*), współczynniki wyleczalności klinicznej dla ceftolozanu z tazobaktamem wynosiły 95,9% u 293 pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz 87,8% u 82 pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z powikłanymi zakażeniami dolnych dróg moczowych są ograniczone. W randomizowanym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą 18,2% (126 z 693) pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne (ang. ME, *microbiologically evaluable*) występowało powikłane zakażenie dolnych dróg moczowych, w tym 60 ze 126 pacjentów, którzy byli leczeni ceftolozanem z tazobaktamem. U jednego z tych 60 pacjentów na początku leczenia występowała bakteriemia.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania ceftolozanu z tazobaktamem zgłaszano przypadki występowania zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem przeciwbakteryjnym oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Zakażenia tego typu mogą mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu istotne jest, aby brać pod uwagę powyższą diagnozę u pacjentów z biegunką występującą w czasie podawania lub po podaniu ceftolozanu z tazobaktamem. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia ceftolozanem z tazobaktamem i zastosowanie leczenia wspomagającego w skojarzeniu z właściwym leczeniem zakażenia *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmy niewrażliwe na leczenie

Stosowanie ceftolozanu z tazobaktamem może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych mikroorganizmów. Jeśli w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

Ceftolozan z tazobaktamem nie jest aktywny przeciwko bakteriom wytwarzającym beta-laktamazy, których aktywność nie jest hamowana przez tazobaktam (patrz punkt 5.1).

Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (test Coombsa) i ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Podczas leczenia ceftolozanem z tazobaktamem (patrz punkt 4.8) możliwe jest wystąpienie pozytywnego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. DAGT, *direct antiglobulin test*). W badaniach klinicznych u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpił pozytywny wynik DAGT, nie stwierdzono oznak hemolizy.

Zawartość sodu

Ceftolozan z tazobaktamem zawiera 230 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 11,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych wynoszącej 2 g. Fiolka po rekonstytucji z zastosowaniem 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (sól fizjologiczna) do wstrzykiwań zawiera 265 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 13,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych wynoszącej 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie badań *in vitro* oraz *in vivo* nie oczekuje się wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy ceftolozanem z tazobaktamem a substratami, inhibitorami i induktorami enzymów cytochromu P450 (CYP).

Badania *in vitro* wykazały, że ceftolozan, tazobaktam oraz metabolit M1 tazobaktamu w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamują aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 i nie indukują CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Ceftolozan i tazobaktam w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie są substratami dla glikoproteiny P ani BCRP, a tazobaktam nie jest substratem dla OCT2 w warunkach *in vitro*. Dane z badań *in vitro* wskazują, że ceftolozan w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamuje glikoproteiny P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2-K w warunkach *in vitro*. Dane z badań *in vitro* wskazują, że ani tazobaktam, ani metabolit M1 tazobaktamu w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamują białek transportujących, takich jak glikoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 lub BSEP.

Tazobaktam jest substratem dla OAT1 i OAT3. W warunkach *in vitro* tazobaktam hamował ludzkie białka transportujące OAT1 i OAT3 przy wartościach IC₅₀ wynoszących odpowiednio 118 oraz 147 µg/ml. Jednoczesne podawanie w badaniu klinicznym ceftolozanu z tazobaktamem z substratem OAT1 i OAT3 furosemidem nie doprowadziło do znaczącego zwiększenia ekspozycji w osoczu na

furosemid (stosunek średnich geometrycznych 0,83 i 0,87 odpowiednio dla C_{max} oraz AUC). Jednakże, substancje czynne, które hamują OAT1 lub OAT3 (np. probenecyd), mogą zwiększać stężenie tazobaktamu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ceftolozanu z tazobaktamem u kobiet w okresie ciąży. Tazobaktam przenika przez łożysko. Nie wiadomo, czy ceftolozan przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach dotyczące tazobaktamu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), bez udowodnionego działania teratogennego. Badania na myszach i szczurach dotyczące ceftolozanu nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję ani działania teratogennego. Podawanie ceftolozanu szczurom w okresie ciąży i podczas karmienia piersią prowadziło do osłabienia reakcji na nieoczekiwany bodziec akustyczny (ang. *startle response*) w 60. dniu po urodzeniu u samców (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Zerbaxa powinien być podawany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla kobiety w okresie ciąży i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ceftolozan i tazobaktam przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Zerbaxa biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ceftolozanu i tazobaktamu na płodność u ludzi. Badania dotyczące płodności u szczurów nie wykazały wpływu na płodność i reprodukcję po dootrzewnym podaniu tazobaktamu lub po podaniu ceftolozanu we wlewie dożylnym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zerbaxa wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Zerbaxa mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Zerbaxa oceniano w kontrolowanych, porównawczych badaniach klinicznych III fazy, dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych (w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ łącznie w badaniach klinicznych III fazy dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa były: nudności, ból głowy, zaparcia, biegunka i gorączka. Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Produkt leczniczy Zerbaxa oceniano w kontrolowanych, porównawczych badaniach klinicznych III fazy dotyczących szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$ w badaniach III fazy dotyczących szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa były: biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Zerbaxa. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych ceftolozanu z tazobaktamem

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> ²	Kandydozy, w tym jamy ustnej i gardła oraz sromu i pochwy ¹ , zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , grzybicze zakażenie dróg moczowych ¹ , zakażenie <i>Clostridioides difficile</i> ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytoza ¹	Niedokrwistość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia ¹	Hiperglikemia ¹ , hipomagnezemia ¹ , hipofosfatemia ¹
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna ¹ , niepokój ¹	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹ , zawroty głowy ¹	Udar niedokrwienny ¹
Zaburzenia serca		Migotanie przedsionków ¹ , częstoskurcz ¹ , dusznica bolesna ¹
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ¹	Zapalenie żył ¹ , zakrzepica żylna ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ¹ , biegunka ³ , zaparcia ¹ , wymioty ³ , ból brzucha ¹	Zapalenie żołądka ¹ , rozdęcie brzucha ¹ , niestrawność ¹ , wzdęcia ¹ , porażenna niedrożność jelita ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹	Pokrzywka ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek ¹ , niewydolność nerek ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹ , reakcje w miejscu infuzji ¹	

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ³ , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ³ , zwiększenie aktywności aminotransferaz ² , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ² , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ² , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ²	Dodatni wynik testu Coombsa ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w surowicy ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy ¹ , dodatni wynik testu na obecność zakażenia bakteriami <i>Clostridioides</i> ²

¹ Charakterystyczne dla wskazań do stosowania w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek oraz powikłanych zakażeniach dróg moczowych leczonych produktem leczniczym Zerbaxa (1 g / 0,5 g dożylnie co 8 godzin) przez okres do 14 dni.

² Charakterystyczne dla wskazań do stosowania w szpitalnym zapaleniu płuc, w tym w zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną leczonym produktem leczniczym Zerbaxa (2 g / 1 g dożylnie co 8 godzin) przez okres do 14 dni.

³ Dotyczy wszystkich wskazań do stosowania: powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, powikłanych zakażeń dróg moczowych oraz szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną.

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry laboratoryjne

Podczas leczenia produktem leczniczym Zerbaxa możliwe jest wystąpienie dodatniego wyniku bezpośredniego testu Coombsa. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 0,2% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 0% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt porównawczy w badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 31,2% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 3,6% w przypadku pacjentów otrzymujących meropenem w badaniu klinicznym dotyczącym szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną. W badaniach klinicznych nie stwierdzono hemolizy w żadnej grupie leczenia u pacjentów, u których wynik bezpośredniego testu Coombsa zmienił się na dodatni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu leczniczego Zerbaxa. Największa pojedyncza dawka produktu leczniczego Zerbaxa zastosowana w badaniach klinicznych i podawana zdrowym ochotnikom wyniosła 3 g ceftolozanu z 1,5 g tazobaktamu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zerbaxa i rozpocząć ogólne leczenie wspomagające. Produkt leczniczy Zerbaxa można usunąć za pomocą hemodializy. W czasie dializy usuwane było około 66% ceftolozanu, 56% tazobaktamu oraz 51% metabolitu M1 tazobaktamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki do stosowania ogólnego, inne cefalosporyny i karbapenemy, kod ATC: J01DI54.

Mechanizm działania

Ceftolozan należy do grupy substancji przeciwbakteryjnych nazywanych cefalosporynami. Ceftolozan wykazuje aktywność bakteriobójczą poprzez wiązanie się z ważnymi białkami wiążącymi penicylinę (ang. PBPs, *penicillin-binding proteins*), co prowadzi do zahamowania syntezy ściany komórkowej bakterii i w efekcie do śmierci komórki.

Tazobaktam jest beta-laktamem strukturalnie podobnym do penicylin. Jest inhibitorem wielu beta-laktamaz molekularnych klasy A, w tym enzymów CTX-M, SHV i TEM. Patrz poniżej.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności bakteryjnej na ceftolozan z tazobaktamem obejmują:

- i. Wytwarzanie beta-laktamaz, które mogą hydrolizować ceftolozan oraz których aktywność nie jest hamowana przez tazobaktam (patrz poniżej)
- ii. Modyfikację białek PBP

Tazobaktam nie hamuje aktywności wszystkich enzymów klasy A.

Ponadto tazobaktam nie hamuje aktywności następujących rodzajów beta-laktamaz:

- i. Enzymów AmpC (wytwarzanych przez bakterie z rodziny Enterobacterales)
- ii. Karbapenemaz serynowych (np. karbapenemazy *Klebsiella pneumoniae* [KPC])
- iii. Metallo-beta-laktamaz (np. metallo-beta-laktamaza New Delhi [NDM])
- i.v. Beta-laktamaz klasy D wg klasyfikacji Amblera (OXA-karbapenemazy).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Dla ceftolozanu czas, po którym stężenie ceftolozanu w osoczu przekroczy minimalne stężenie hamujące dla danego patogenu okazał się być najlepszym wskaźnikiem skuteczności w zwierzęcym modelu zakażenia.

Dla tazobaktamu indeks farmakodynamiczny powiązany ze skutecznością został określony jako procentowy udział przerw w podawaniu leku, podczas których stężenie tazobaktamu w osoczu przekracza wartość progową (%T > wartość progową). Określono, że parametrem pozwalającym najlepiej przewidzieć skuteczność tazobaktamu w modelach nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo* jest czas, w którym jego stężenie przekracza wartość progową.

Wartości graniczne - badanie wrażliwości

Graniczne wartości minimalnych stężeń hamujących ustalone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), zostały podane poniżej:

Patogen	Rodzaj zakażenia	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
		Wrażliwy	Oporny
Bakterie z rodziny Enterobacterales	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej* Powikłane zakażenia dróg moczowych* Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek* Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej* Powikłane zakażenia dróg moczowych* Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek* Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 0,5	> 0,5

*W przypadku podawania 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu dożylnie co 8 godzin.

**W przypadku podawania 2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu dożylnie co 8 godzin.

Skuteczność kliniczna względem określonych patogenów

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność względem patogenów wrażliwych na produkt leczniczy Zerbaxa *in vitro*, wymienionych dla każdego ze wskazań:

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Bakterie Gram-ujemne

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek

Bakterie Gram-ujemne

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

Bakterie Gram-ujemne

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

Nie określono skuteczności klinicznej względem następujących patogenów, chociaż badania *in vitro* sugerują ich wrażliwość na produkt leczniczy Zerbaxa przy braku nabytych mechanizmów oporności:

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

Dane *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na ceftolozan z tazobaktamem:

Staphylococcus aureus
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zerbaxa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, powikłanych zakażeniach dróg moczowych oraz szpitalnym zapaleniu płuc, w tym w zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wartość C_{max} oraz AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie stężeń dla ceftolozanu po podaniu dawki pojedynczej wynoszącej od 250 mg do 3 g, a dla tazobaktamu po podaniu dawki pojedynczej wynoszącej od 500 mg do 1,5 g. U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano istotnej kumulacji ceftolozanu z tazobaktamem po wielokrotnym, jednogodzinnym wlewie dożylnym 1 g ceftolozanu z 0,5 g tazobaktamu lub 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu, powtarzanym co 8 godzin przez okres do 10 dni. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftolozanu lub tazobaktamu jest niezależny od dawki.

Dystrybucja

Ceftolozan i tazobaktam w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza (odpowiednio, około 16% do 21% oraz 30%). Średnia (współczynnik wariancji CV%) objętość dystrybucji w stanie stacjonarym ceftolozanu z tazobaktamem u zdrowych, dorosłych mężczyzn (n=51) po podaniu

dożylnym pojedynczej dawki 1 g / 0,5 g wynosiła 13,5 l (21%) oraz 18,2 l (25%), odpowiednio, dla ceftolozanu i tazobaktamu. Objętość ta była podobna do objętości płynów pozakomórkowych.

Po podaniu 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu lub w dawkach dostosowanych na podstawie czynności nerek w 1-godzinnych wlewach dożylnych co 8 godzin u pacjentów wentylowanych mechanicznie z potwierdzonym lub podejrzanym zapaleniem płuc (N=22), stężenie ceftolozanu i tazobaktamu w płynie nabłonka wyścielającego drogi oddechowe przekraczało odpowiednio 8 µg/ml i 1 µg/ml przez ponad 100% czasu między kolejnymi dawkami. Średni stosunek wartości AUC w nabłonku dróg oddechowych do wartości AUC w wolnym osoczu dla ceftolozanu i tazobaktamu wynosił odpowiednio około 50% i 62% i był zbliżony do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych (odpowiednio około 61% i 63%) otrzymujących 1 g ceftolozanu z 0,5 g tazobaktamu.

Metabolizm

Ceftolozan jest eliminowany w niezmienionej postaci w moczu i w związku z tym nie wydaje się być metabolizowany w znaczącym stopniu. Pierścień beta-laktamowy tazobaktamu jest hydrolizowany, co prowadzi do powstania nieaktywnego farmakologicznie metabolitu M1 tazobaktamu.

Eliminacja

Ceftolozan, tazobaktam oraz metabolit M1 tazobaktamu są eliminowane przez nerki. Po podaniu zdrowym, dorosłym mężczyznom dożylnie pojedynczej dawki wynoszącej 1 g ceftolozanu i 0,5 g tazobaktamu, ponad 95% ceftolozanu było wydalane w niezmienionej postaci w moczu. Ponad 80% tazobaktamu było wydalane w niezmienionej postaci, a pozostała część w postaci metabolitu M1 tazobaktamu. Po podaniu pojedynczej dawki ceftolozanu z tazobaktamem, klirens nerkowy ceftolozanu (3,41 – 6,69 l/h) był podobny do klirensu osoczkowego (4,10 - 6,73 l/h) i zgodny z szybkością przesączania kłębuszkowego dla frakcji niezwiązanej, co wskazuje, że ceftolozan jest usuwany przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ceftolozanu oraz tazobaktamu u zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi, odpowiednio około 3 godziny oraz 1 godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości C_{max} oraz AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek stężenia ceftolozanu z tazobaktamem w osoczu nie zwiększają się znacząco po wielokrotnym podaniu we wlewie dożylnym w dawce do 2,0 g ceftolozanu z 1,0 g tazobaktamu, co 8 godzin przez okres do 10 dni. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftolozanu jest niezależny od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ceftolozan z tazobaktamem oraz metabolit M1 tazobaktamu są eliminowane przez nerki.

Wartość średniej geometrycznej AUC znormalizowanej względem dawki dla ceftolozanu zwiększyła się prawie 1,26-krotnie, 2,5-krotnie oraz 5-krotnie u pacjentów, odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do osób zdrowych z prawidłową czynnością nerek. Odpowiadająca tym wartościom wartość średniej geometrycznej AUC znormalizowanej względem dawki dla tazobaktamu zwiększyła się około 1,3-krotnie, 2-krotnie i 4-krotnie. Aby utrzymać podobną ekspozycję ogólnoustrojową do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie około dwie trzecie podanej dawki ceftolozanu z tazobaktamem jest usuwane podczas hemodializy. U ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie i z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, powikłanymi zakażeniami dróg moczowych oraz ostrym odmiedniczkowym zapaleniem

nerek zaleca się podanie pojedynczej dawki nasycającej wynoszącej 500 mg ceftolozanu z 250 mg tazobaktamu, a następnie co 8 godzin podawanie dawki podtrzymującej 100 mg ceftolozanu z 50 mg tazobaktamu przez pozostały okres leczenia. Zalecana dawka u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie to pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 1,5 g ceftolozanu z 0,75 g tazobaktamu, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 300 mg ceftolozanu z 150 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia. Przy hemodializie dawkę należy podać natychmiast po zakończeniu dializy (patrz punkt 4.2).

Zwiększony klirens nerkowy

Po podaniu 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu w pojedynczym 1-godzinnym wlewie dożylnym ciężko chorym pacjentom z wartością CrCL wynoszącą co najmniej 180 ml/min (N=10), średni okres półtrwania ceftolozanu i tazobaktamu w końcowej fazie eliminacji wyniósł odpowiednio 2,6 godziny i 1,5 godziny. Stężenie wolnej frakcji ceftolozanu w osoczu przekraczało 8 µg/ml przez ponad 70% czasu w okresie trwającym 8 godzin; stężenie wolnej frakcji tazobaktamu przekraczało 1 µg/ml przez ponad 60% czasu w okresie trwającym 8 godzin. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym z zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną i ze zwiększonym klirensiem nerkowym.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ ceftolozan i tazobaktam nie są metabolizowane w wątrobie, nie oczekuje się wpływu zaburzeń czynności wątroby na klirens ogólnoustrojowy ceftolozanu i tazobaktamu. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie zależnych od wieku różnic w ekspozycji. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem wyłącznie ze względu na wiek pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie różnic wartości AUC dla ceftolozanu ani tazobaktamu. Nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na płeć pacjenta.

Grupa etniczna

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie różnic wartości AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem pomiędzy osobami rasy kaukaskiej, a osobami należącymi do innych grup etnicznych. Nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na rasę pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftolozanu z tazobaktamem.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć

znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: podawanie ceftolozanu szczurom w okresie ciąży i podczas karmienia piersią było związane z osłabieniem reakcji na nieoczekiwany bodziec akustyczny w 60. dniu po urodzeniu u samców, których matki były ekspozowane na dawki wynoszące 300 i 1000 mg/kg mc./dobę. Podawanie dawki wynoszącej 300 mg/kg mc./dobę u szczurów prowadziło do ekspozycji na ceftolozan (AUC) w osoczu mniejszej niż wartość AUC w osoczu dla ceftolozanu w największej dawce zalecanej u ludzi wynoszącej 2 gramy, podawanej co 8 godzin.

Po dootrzewnowym podaniu szczurom tazobaktamu rozwój okołoporodowy oraz pourodzeniowy był zaburzony (zmniejszona masa młodych, zwiększony odsetek martwych płodów, zwiększona śmiertelność młodych), a równolegle występowała toksyczność dla matki.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. ERA, *Environmental risk assessment*)

Badania dotyczące oceny ryzyka dla środowiska wykazały że jedna z substancji czynnych – ceftolozan może stanowić zagrożenie dla organizmów wód powierzchniowych (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Arginina
Kwas cytrynowy, bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu wykazano trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej lub przez 4 dni w temperaturze od 2 do 8°C. Produkt leczniczy jest wrażliwy na światło i należy go chronić przed światłem, jeśli nie jest przechowywany w oryginalnym pudełku tekturowym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas oraz warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle czas przechowywania nie przekracza 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozpuszczenie/rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (z przezroczystego szkła typu I) o pojemności 20 ml z korkiem (guma bromobutylova) oraz zamknięciem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji konieczne jest zachowanie zasad aseptyki.

Przygotowanie dawek

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w każdej fiolece rozpuszcza się przy użyciu 10 ml wody do wstrzykiwań lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań na fiolkę. Po rekonstytucji należy delikatnie wstrząsnąć fiolkę w celu rozpuszczenia proszku. Objętość końcowa to około 11,4 ml na fiolkę. Stężenie końcowe wynosi około 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozanu i 44 mg/ml tazobaktamu) na fiolkę.

UWAGA: ROZTWÓR PO REKONSTYTUCJI NIE JEST PRZEZNACZONY DO BEZPOŚREDNIEGO WSTRZYKNIĘCIA.

Zalecane schematy dawkowania produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od wskazania do stosowania oraz czynności nerek, patrz punkt 4.2. Poniżej przedstawiono sposób przygotowania każdej dawki.

Przygotowanie dawki 2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość dwóch fiolek zawierających produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1,5 g ceftolozanu / 0,75 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość jednej fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i 5,7 ml roztworu po rekonstytucji z drugiej fiołki, a następnie dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość fiołki (około 11,4 ml) zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu: pobrać 5,7 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 300 mg ceftolozanu / 150 mg tazobaktamu: pobrać 3,5 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 250 mg ceftolozanu / 125 mg tazobaktamu: pobrać 2,9 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 100 mg ceftolozanu / 50 mg tazobaktamu: pobrać 1,2 ml zawartości fiolki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Roztwór produktu leczniczego Zerbaxa do infuzji jest przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

Zmiany barwy roztworu w tym zakresie nie wpływają na skuteczność produktu leczniczego.

W razie przedostania się do środowiska wodnego jedna z substancji czynnych – ceftolozan może mieć szkodliwy wpływ (patrz punkt 5.3). Niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów nie należy wyrzucać do kanalizacji. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1032/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ceftolozan / tazobaktam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera ceftolozanu siarczan w ilości odpowiadającej 1 g ceftolozanu oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek; arginina; kwas cytrynowy, bezwodny

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1032/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zerbaxa 1 g / 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu
ceftolozan / tazobaktam

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zerbaxa 1 g / 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji ceftolozan / tazobaktam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zerbaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zerbaxa
3. Jak przyjmować lek Zerbaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zerbaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zerbaxa i w jakim celu się go stosuje

Lek Zerbaxa stosuje się w celu leczenia różnego rodzaju zakażeń bakteryjnych. Zawiera dwie substancje czynne:

- ceftolozan, antybiotyk należący do grupy „cefalosporyn”, który zabija określone rodzaje bakterii mogące powodować zakażenia;
- tazobaktam, który blokuje działanie określonych enzymów zwanych beta-laktamazami. Enzymy te powodują oporność bakterii na ceftolozan przez zniszczenie antybiotyku przed rozpoczęciem jego działania. Przez blokowanie działania tych enzymów tazobaktam powoduje, że ceftolozan jest skuteczniejszy w zabijaniu bakterii.

Lek Zerbaxa jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, nerek oraz dróg moczowych, a także zakażenia płuc zwanego zapaleniem płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zerbaxa

Kiedy nie przyjmować leku Zerbaxa

- jeśli pacjent ma uczulenie na ceftolozan, tazobaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na leki znane jako „cefalosporyny”,
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja alergiczna (np. silne złuszczenie skóry, opuchnięcie twarzy, rąk, stóp, warg, języka lub gardła; lub trudności w przełykaniu lub oddychaniu) na określone inne antybiotyki (np. penicyliny lub karbapenemy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zerbaxa należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli u pacjenta występuje lub w przeszłości występowało uczulenie na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli u pacjenta wystąpi biegunka podczas przyjmowania leku Zerbaxa.

Podczas leczenia lekiem Zerbaxa lub po zakończeniu leczenia mogą wystąpić zakażenia wywołane przez bakterie, które nie są wrażliwe na lek Zerbaxa lub przez grzyby. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przypuszcza, że może mieć inne zakażenie.

Leczenie lekiem Zerbaxa czasami powoduje wytwarzanie przeciwciał, które reagują z czerwonymi krwinkami pacjenta. Jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowy wynik badania krwi (nazywanego testem Coombsa), powinien poinformować lekarza o tym, że przyjmuje lub niedawno przyjmował lek Zerbaxa.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Zerbaxa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z ceftolozanem i tazobaktamem. Jest to:

- probenecyd (lek stosowany w dniu moczanowej), który może wydłużać czas potrzebny na usunięcie tazobaktamu z organizmu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, lub przypuszcza że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna otrzymywać lek Zerbaxa w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią, lekarz zdecyduje, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać lub wstrzymać leczenie lekiem Zerbaxa biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zerbaxa może powodować zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Zerbaxa zawiera sól

Lek zawiera 230 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 11,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Fiolka po rekonstytucji z użyciem 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (sól fizjologiczna) do wstrzykiwań zawiera 265 mg sodu w każdej fiolce. Odpowiada to 13,3% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak przyjmować lek Zerbaxa

Lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego poda pacjentowi do jednej z żył lek w postaci wlewu dożylnego (kroplówki) trwającego jedną godzinę. Dawka leku zależy od tego, czy u pacjenta występują choroby nerek.

Dorośli

Dawka zależy od rodzaju zakażenia występującego u pacjenta, miejsca, w którym rozwija się zakażenie, oraz ciężkości zakażenia. Lekarz zdecyduje, jaka dawka jest konieczna u danego pacjenta.

Zalecana dawka leku Zerbaxa to 1 g ceftolozanu i 0,5 g tazobaktamu lub 2 g ceftolozanu i 1 g tazobaktamu co 8 godzin, podawana dożylnie (bezpośrednio do krwiobiegu).

Leczenie lekiem Zerbaxa trwa zwykle od 4 do 14 dni, w zależności od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz odpowiedzi organizmu na leczenie.

Pacjenci z chorobami nerek

Lekarz może zmniejszyć dawkę lub zdecydować jak często będzie podawany lek Zerbaxa. Lekarz może również zalecić przeprowadzenie badań krwi, aby upewnić się, że pacjent otrzymuje właściwą dawkę leku. Jest to szczególnie istotne, jeżeli lek stosuje się długotrwale.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zerbaxa

Ponieważ lek ten jest podawany przez lekarza lub inną osobę należącą do fachowego personelu medycznego, prawdopodobieństwo otrzymania zbyt dużej dawki leku Zerbaxa jest bardzo małe. Jeśli jednak pacjent ma jakiegokolwiek wątpliwości powinien niezwłocznie powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Przerwanie stosowania leku Zerbaxa

Jeżeli pacjentowi wydaje się, że nie otrzymał dawki leku Zerbaxa, powinien natychmiast poinformować o tym lekarza lub inną osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią poniższe objawy, należy natychmiast poinformować lekarza, ponieważ pacjent może wymagać pilnej pomocy medycznej:

- Nagły obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka; ciężka wysypka; oraz trudności w przełykaniu lub oddychaniu. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej) mogącej zagrażać życiu
- Biegunka, która nasila się lub nie ustępuje, lub stolce zawierające krew lub śluz występujące podczas lub po zakończeniu leczenia lekiem Zerbaxa. W takiej sytuacji nie należy przyjmować leków hamujących lub spowalniających czynność ruchową jelit

Pacjenci leczeni z powodu powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej i nerek oraz dróg moczowych

Działania niepożądane występujące **często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):

Ból głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (w badaniach krwi), wysypka, gorączka (wysoka temperatura), zmniejszone ciśnienie krwi, zmniejszone stężenie potasu (w badaniach krwi), zwiększona liczba komórek krwi zwanych płytkami krwi, zawroty głowy, niepokój, trudności w zasypianiu, reakcje w miejscu infuzji

Działania niepożądane występujące **niezbyt często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób):

Zapalenie jelita grubego wywołane zakażeniem bakterią *C. difficile*, zapalenie żołądka, rozdęcie brzucha, niestrawność, nadmierna ilość gazów w żołądku lub jelitach, niedrożność jelita, zakażenie grzybicze w jamie ustnej (pleśniawki), zakażenie grzybicze narządów płciowych u kobiet, zakażenie grzybicze dróg moczowych, zwiększenie stężenia cukru (glukozy) (w badaniach krwi), zmniejszone stężenie magnezu (w badaniach krwi), zmniejszone stężenie fosforanów (w badaniach krwi), udar niedokrwienny (udar spowodowany zmniejszonym przepływem krwi w mózgu), podrażnienie lub zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, zakrzepica żylna (skrzep w żyły), mała liczba czerwonych krwinek, migotanie przedsionków (szybkie lub nieregularne bicie serca), szybkie bicie serca, dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej lub uczucie ściskania, ucisku lub ciężkości w klatce piersiowej), swędząca wysypka lub obrzęk skóry, pokrzywka, dodatni wynik testu Coombsa (badanie krwi na obecność przeciwciał, które mogą niszczyć czerwone krwinki), problemy z nerkami, choroba nerek, duszność

Pacjenci leczeni z powodu zakażenia płuc zwanego zapaleniem płuc

Działania niepożądane występujące **często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób):

Zapalenie jelita grubego wywołane zakażeniem bakterią *C. difficile*, biegunka, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w badaniach krwi)

Działania niepożądane występujące **niezbyt często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób):

Zakażenie bakterią *C. difficile*, dodatni wynik testu na obecność zakażenia *C. difficile* (w badaniu kału), dodatni wynik testu Coombsa (badanie krwi na obecność przeciwciał, które mogą niszczyć czerwone krwinki)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zerbaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zerbaxa

- Substancjami czynnymi leku są ceftolozan i tazobaktam.
- Każda fiolka zawiera ceftolozanu siarczan w ilości odpowiadającej 1 g ceftolozanu oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu. W przypadku dawek większych niż 1 g ceftolozanu i 0,5 g tazobaktamu używa się dwóch fiolek.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: sodu chlorek; arginina i kwas cytrynowy, bezwodny.

Jak wygląda lek Zerbaxa i co zawiera opakowanie

Lek Zerbaxa ma postać proszku barwy białej do żółtawej do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) dostarczanego w fiolce.

Lek Zerbaxa jest dostępny w opakowaniach zawierających fiolki o pojemności 20 ml z przezroczystego szkła typu I z korkiem (guma bromobutylowa) i kapslem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

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 2612)
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.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie roztworu

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji konieczne jest zachowanie zasad aseptyki.

Przygotowanie dawek

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w każdej fiolce rozpuszcza się przy użyciu 10 ml wody do wstrzykiwań lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań na fiolkę. Po rekonstytucji należy delikatnie wstrząsnąć fiolkę w celu rozpuszczenia proszku. Objętość końcowa to około 11,4 ml na fiolkę. Stężenie końcowe wynosi około 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozanu i 44 mg/ml tazobaktamu) na fiolkę.

UWAGA: ROZTWÓR PO REKONSTYTUCJI NIE JEST PRZEZNACZONY DO BEZPOŚREDNIEGO WSTRZYKNIĘCIA.

Zalecane schematy dawkowania produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od wskazania do stosowania oraz czynności nerek, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Poniżej przedstawiono sposób przygotowania każdej dawki.

Przygotowanie dawki 2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość dwóch fiolek zawierających produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1,5 g ceftolozanu / 0,75 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość jednej fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i 5,7 ml roztworu po rekonstytucji z drugiej fiołki, a następnie dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość fiołki (około 11,4 ml) zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu: pobrać 5,7 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 300 mg ceftolozanu / 150 mg tazobaktamu: pobrać 3,5 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 250 mg ceftolozanu / 125 mg tazobaktamu: pobrać 2,9 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 100 mg ceftolozanu / 50 mg tazobaktamu: pobrać 1,2 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Roztwór produktu leczniczego Zerbaxa do infuzji jest przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

Zmiany barwy roztworu w tym zakresie nie wpływają na skuteczność produktu leczniczego.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu wykazano trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej lub przez 4 dni w temperaturze od 2 do 8°C. Produkt leczniczy jest wrażliwy na światło i należy go chronić przed światłem, jeśli nie jest przechowywany w oryginalnym pudełku tekturowym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas oraz warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle czas przechowywania nie przekracza 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozpuszczenie/rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

W razie przedostania się do środowiska wodnego, jedna z substancji czynnych – ceftolozan może mieć szkodliwy wpływ. Niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów nie należy wyrzucać do kanalizacji. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.