

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Zerbaxa 1 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ceftolozanijev sulfat v količini, ki ustreza 1 g ceftolozana, in natrijev tazobaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g tazobaktama.

Po rekonstituciji z 10 ml vehikla je celotni volumen raztopine v viali 11,4 ml in vsebuje 88 mg/ml ceftolozana in 44 mg/ml tazobaktama.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 10 mmol (230 mg) natrija.

Če se prašek rekonstituira z 10 ml natrijevega klorida 0,9 % (9 mg/ml) raztopino za injiciranje, vsebuje viala 11,5 mmol (265 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bel do rumenkast prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zerbaxa je pri odraslih in pediatričnih bolnikih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

- zapletenih okužb v trebušni votlini (glejte poglavje 4.4),
- akutnega pielonefritisa,
- zapletenih okužb sečil (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zerbaxa je pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) indicirano tudi za zdravljenje naslednje okužbe (glejte poglavje 5.1):

- bolnišnične pljučnice (HAP – hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (VAP – ventilator-associated pneumonia).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočena shema intravenskih odmerkov za odrasle bolnike z očistkom kreatinina > 50 ml/min je prikazana v preglednici 1 glede na vrsto okužbe.

**Preglednica 1: Intravenski odmerek zdravila Zerbaxa glede na vrsto okužbe pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) z očistkom kreatinina\* > 50 ml/min**

Vrsta okužbe	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
Zapletene okužbe v trebušni votlini**	1 g ceftolozana/ 0,5 g tazobaktama	na 8 ur	1 ura	od 4 do 14 dni
Zapletene okužbe sečil Akutni pielonefritis	1 g ceftolozana/ 0,5 g tazobaktama	na 8 ur	1 ura	7 dni
Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem***	2 g ceftolozana/ 1 g tazobaktama	na 8 ur	1 ura	od 8 do 14 dni

\*Očistek kreatinina ocenjen z uporabo Cockcroft-Gaultove formule.

\*\*V primeru suma na anaerobne patogene je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

\*\*\*V primeru, ko je znano oziroma v primeru suma, da grampozitivne bakterije pripomorejo k vnetnim procesom, je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z antibiotikom, ki deluje proti grampozitivnim bakterijam.

Priporočena shema intravenskih odmerkov za pediatrične bolnike z ocenjeno glomerulno filtracijo (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je prikazana v preglednici 2 glede na vrsto okužbe.

**Preglednica 2: Intravenski odmerek zdravila Zerbaxa glede na vrsto okužbe pri pediatričnih bolnikih (od rojstva\* do manj kot 18. leta starosti) z eGFR\*\* > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Vrsta okužbe	Odmerek	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja:
Zapletene okužbe v trebušni votlini***	20 mg/kg ceftolozana / 10 mg/kg tazobaktama do največjega odmerka 1 g ceftolozana / 0,5 g tazobaktama****	na 8 ur	1 ura	od 5 do 14 dni*****
Zapletene okužbe sečil Akutni pielonefritis	20 mg/kg ceftolozana / 10 mg/kg tazobaktama do največjega odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama****	na 8 ur	1 ura	od 7 do 14 dni*****

\*Opredeljeno kot > 32 tednov gestacijske starosti in ≥ 7 dni po rojstvu.

\*\*eGFR ocenjena s prilagojeno Schwartzovo enačbo.

\*\*\*V primeru suma na anaerobne patogene je treba zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

\*\*\*\*Pri otrocih s telesno maso > 50 kg odmerek ne sme preseči največjega odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

\*\*\*\*\*Celotno prikazano trajanje zdravljenja lahko vključuje intravensko zdravljenje z zdravilom Zerbaxa, ki mu sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

Posebne populacije

*Starejši bolniki (starost ≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih zgolj zaradi starosti ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

*Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina > 50 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pri odraslih bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic in odraslih bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je odmerek treba prilagoditi, kot je prikazano v preglednici 3 (glejte poglavji 5.1 in 6.6).

**Preglednica 3: Priporočene sheme intravenskega odmerjanja zdravila Zerbaxa pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) z očistkom kreatinina\*  $\leq 50$  ml/min**

Ocenjeni očistek kreatinina (ml/min)*	Zapletene okužbe v trebušni votlini, zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis**	Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**
30 do 50	500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravensko na 8 ur	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama intravensko na 8 ur
15 do 29	250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama intravensko na 8 ur	500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravensko na 8 ur
končna odpoved ledvic na hemodializi	enkratni polnilni odmerek 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama, ki mu po 8 urah sledi vzdrževalni odmerek 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama vsakih 8 ur do zaključka zdravljenja (ob dneh hemodialize je treba odmerek uporabiti čim prej po koncu hemodialize)	enkratni polnilni odmerek 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama, ki mu po 8 urah sledi vzdrževalni odmerek 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama vsakih 8 ur do zaključka zdravljenja (ob dneh hemodialize je treba odmerek uporabiti čim prej po koncu hemodialize)

\*Očistek kreatinina ocenjen z uporabo Cockcroft-Gaultove formule.

\*\*Vsi odmerki zdravila Zerbaxa se dajejo intravensko s časom infundiranja 1 ure in so priporočeni za vse indikacije. Glede trajanja zdravljenja je treba slediti priporočilom v preglednici 1.

Podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče podati priporočeno shemo odmerjanja za pediatrične bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic ( $eGFR \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost ceftolozana/tazobaktama za zdravljenje bolnišnične pljučnice, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Zdravilo Zerbaxa se daje z intravensko infuzijo s časom infundiranja 1 ure za vse odmerke.

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Glede inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Za navodila glede priprave in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kateri koli cefalosporinski antibiotik.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. na peniciline ali karbapeneme).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Možne so resne preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Če se med zdravljenjem s ceftolozanom/tazobaktamom pojavi huda alergijska reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Bolniki, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na cefalosporine, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike, so lahko preobčutljivi tudi na ceftolozan/tazobaktam.

Kombinacija ceftolozana/tazobaktama je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na ceftolozan, tazobaktam ali cefalosporine (glejte poglavje 4.3).

Kombinacija ceftolozana/tazobaktama je kontraindicirana tudi pri bolnikih s hudo preobčutljivostjo (npr. anafilaktično reakcijo, hudo kožno reakcijo) na katero koli vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. na peniciline ali karbapeneme) (glejte poglavje 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli kakršno koli drugo vrsto preobčutljivostne reakcije na peniciline ali druge betalaktamske antibiotike.

#### Vpliv na delovanje ledvic

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli ceftolozan/tazobaktam, so opazili zmanjšano delovanje ledvic.

#### Okvara ledvic

Odmerek ceftolozana/tazobaktama je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2, preglednico 3).

V kliničnih preskušanjih pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom, je bila učinkovitost ceftolozana/tazobaktama pri odraslih bolnikih z zmerno okvaro ledvic manjša v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic v izhodišču.

Bolnike z okvaro ledvic v izhodišču je treba med zdravljenjem redno spremljati glede sprememb v delovanju ledvic in jim po potrebi prilagoditi odmerek ceftolozana/tazobaktama.

#### Pomanjkanje kliničnih podatkov

Bolniki s pomanjkljivo imunostjo, bolniki s hudo nevtropenijo in bolniki s končno odpovedjo ledvic na hemodializi niso bili vključeni v klinična preskušanja.

#### *Zapletene okužbe v trebušni votlini*

V preskušanju pri odraslih bolnikih z zapletenimi okužbami v trebušni votlini je bila najpogostejša diagnoza predrtje slepiča ali periapendikalni absces (pri 420/970 [43,3 %] bolnikov), pri kateri je imelo 137/420 (32,6 %) bolnikov difuzni peritonitis v izhodišču. Pri približno 82 % vseh bolnikov v preskušanju je bila ocena APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) < 10, 2,3 % bolnikov je imelo bakteriemijo v izhodišču. Pri klinično ocenljivih bolnikih je bila stopnja klinične ozdravitve za ceftolozan/tazobaktam 95,9 % pri 293 bolnikih, starih manj kot 65 let, in 87,8 % pri bolnikih, starih 65 let ali več.

#### *Zapletene okužbe sečil*

Kliničnih podatkov o učinkovitosti pri odraslih bolnikih z zapletenimi okužbami spodnjih sečil je malo. V randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem preskušanju, se je pri 18,2 % (126/693) mikrobiološko ocenljivih bolnikov pojavila zapletena okužba spodnjih sečil, vključno s 60/126 bolnikov, ki so bili zdravljeni s ceftolozanom/tazobaktamom. Eden od 60 bolnikov je imel v izhodišču bakteriemijo.

#### Diareja, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi ceftolozana/tazobaktama so poročali o kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, povezanim z antibiotikom (glejte poglavje 4.8). Resnost takšnih okužb je lahko od blage do življenjsko nevarne. Pri bolnikih, pri katerih se med uporabo ceftolozana/tazobaktama ali po njej pojavi diareja, je zato pomembno pomisliti na to diagnozo. V takšnih primerih je treba razmisliti o

prenehanju zdravljenja s ceftolozanom/tazobaktamom in o uporabi podpornih ukrepov skupaj s specifičnim zdravljenjem okužbe s *Clostridioides difficile*.

#### Neobčutljivi mikroorganizmi

Uporaba ceftolozana/tazobaktama lahko spodbudi razrast neobčutljivih mikroorganizmov. Če se med ali po zdravljenju pojavi superinfekcija, je treba ustrezno ukrepati.

Kombinacija ceftolozana/tazobaktama ni učinkovita proti bakterijam, ki tvorijo encime betalaktamaze. Ti encimi razgradijo ceftolozan, tazobaktamska sestavina zdravila pa jih ne zavira (glejte poglavje 5.1).

#### Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (Coombsov test) in možno tveganje za hemolitično anemijo

Med zdravljenjem s ceftolozanom/tazobaktamom lahko pride do pozitivnega direktnega antiglobulinskega testa (DAGT - direct antiglobulin test) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih je v kliničnih študijah med zdravljenjem prišlo do pozitivnega DAGT, ni bilo dokazov o hemolizi.

#### Vsebnost natrija

Kombinacija ceftolozana/tazobaktama vsebuje 230 mg natrija na vialo, kar ustreza 11,5 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g. Viala, pripravljena (rekonstituirana) z 10 ml 0,9 % natrijevega klorida (fiziološke raztopine) za injiciranje, vsebuje 265 mg natrija na vialo, kar ustreza 13,3 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med ceftolozanom/tazobaktamom in substrati, zaviralci in induktorji encimov citokroma P450 (CYP) glede na študije *in vitro* in *in vivo* ni pričakovati pomembnih medsebojnih delovanj z zdravili.

Študije *in vitro* so pokazale, da ceftolozan, tazobaktam in presnovek tazobaktama M1 v terapevtskih plazemskih koncentracijah ne zavirajo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 in ne inducirajo CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Ceftolozan in tazobaktam v terapevtskih plazemskih koncentracijah *in vitro* nista bila substrata P-gp ali BCRP in tazobaktam ni bil substrat OCT2. Podatki *in vitro* kažejo, da ceftolozan v terapevtskih plazemskih koncentracijah *in vitro* ni zavrl P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2-K. Podatki *in vitro* kažejo, da niti tazobaktam niti njegov presnovek M1 v terapevtskih plazemskih koncentracijah ne zavirata prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ali BSEP.

Tazobaktam je substrat OAT1 in OAT3. *In vitro* je tazobaktam zavrl humana prenašalca OAT1 in OAT3 z IC<sub>50</sub> 118 µg/ml za prvega in 147 µg/ml za drugega. Sočasna uporaba ceftolozana/tazobaktama s substratom OAT1 in OAT3 furosemidom v klinični študiji ni pomembno povečala izpostavljenosti furosemidu v plazmi (razmerje geometričnih sredin 0,83 za C<sub>max</sub> in 0,87 za AUC). Vendar pa lahko učinkovine, ki zavrejo OAT1 ali OAT3 (npr. probenecid), povečajo koncentracijo tazobaktama v plazmi.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi ceftolozana/tazobaktama pri nosečnicah ni. Tazobaktam prehaja skozi placento. Ni znano, ali ceftolozan prehaja skozi placento.

Študije tazobaktama na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3) brez znakov teratogenosti. Študije ceftolozana na miših in podganah niso pokazale znakov vpliva na sposobnost razmnoževanja ali teratogenosti. Uporaba ceftolozana pri podganah med brejestjo in dojenjem je bila pri podganjih mladičih - samcih povezana z zmanjšanjem zdrznitve na slušni dražljaj 60. dan po skotitvi (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Zerbaxa se sme med nosečnostjo uporabiti le, če pričakovane prednosti odtehtajo možna tveganja za nosečnico in plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se ceftolozan in tazobaktam izločata v materino mleko. Tveganja za novorojenca/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/prenehanjem zdravljenja z zdravilom Zerbaxa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Vplivi ceftolozana in tazobaktama na plodnost pri človeku niso raziskani. Študije plodnosti na podganah po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali intravenski uporabi ceftolozana niso pokazale vpliva na plodnost in parjenje (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Zerbaxa ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Zerbaxa se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Zerbaxa so pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil (vključno s pielonefritisom) pri odraslih bolnikih, ocenili v nadzorovanih kliničnih preskušanjih 3. faze s primerjalno učinkovino.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 3\%$  v združenih preskušanjih 3. faze pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili navzea, glavobol, zaprtje, diareja in zvišana telesna temperatura ter so bili večinoma blagi ali zmerni.

Zdravilo Zerbaxa so pri odraslih bolnikih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ocenili v nadzorovanem kliničnem preskušanju 3. faze s primerjalno učinkovino.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 5\%$  v preskušanju 3. faze pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili diareja, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza ter so bili večinoma blagi ali zmerni.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih preskušanjih zdravila Zerbaxa pri odraslih so ugotovili naslednje neželene učinke. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4: Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ceftolozana/tazobaktama pri odraslih**

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Infekcijske in parazitske bolezni	kolitis zaradi <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>	kandidoza, vključno z orofaringealno in vulvovaginalno <sup>1</sup> , kolitis zaradi okužbe s <i>Clostridioides difficile</i> <sup>1</sup> , glivna okužba sečil <sup>1</sup> , okužbe s <i>Clostridioides difficile</i> <sup>2</sup>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitoza <sup>1</sup>	anemija <sup>1</sup>
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija <sup>1</sup>	hiperglikemija <sup>1</sup> , hipomagneziemija <sup>1</sup> , hipofosfatemija <sup>1</sup>
Psihiatrične motnje	nespečnost <sup>1</sup> , anksioznost <sup>1</sup>	
Bolezni živčevja	glavobol <sup>1</sup> , omotica <sup>1</sup>	ishemična možganska kap <sup>1</sup>
Srčne bolezni		atrijska fibrilacija <sup>1</sup> , tahikardija <sup>1</sup> , angina pectoris <sup>1</sup>
Žilne bolezni	hipotenzija <sup>1</sup>	flebitis <sup>1</sup> , venska tromboza <sup>1</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja <sup>1</sup>
Bolezni prebavil	navzea <sup>1</sup> , diareja <sup>3</sup> , zaprtje <sup>1</sup> , bruhanje <sup>3</sup> , bolečine v trebuhu <sup>1</sup>	gastritis <sup>1</sup> , abdominalna distenzija <sup>1</sup> , dispepsija <sup>1</sup> , flatulenca <sup>1</sup> , paralitični ileus <sup>1</sup>
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj <sup>1</sup>	urtikarija <sup>1</sup>
Bolezni sečil		okvara ledvic <sup>1</sup> , odpoved ledvic <sup>1</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura <sup>1</sup> , reakcija na mestu infundiranja <sup>1</sup>	
Preiskave	zvišana alanin-aminotransferaza <sup>3</sup> , zvišana aspartat-aminotransferaza <sup>3</sup> , zvišane transaminaze <sup>2</sup> , nepravilnosti testov jetrne funkcije <sup>2</sup> , zvišana alkalna fosfataza v krvi <sup>2</sup> , zvišana gama-glutamilttransferaza <sup>2</sup>	pozitiven Coombsov test <sup>3</sup> , zvišana serumska gama-glutamilttransferaza (GGT) <sup>1</sup> , zvišana serumska alkalna fosfataza <sup>1</sup> , pozitiven test za <i>Clostridioides</i> <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Značilno za indikacije zapletene okužbe v trebušni votlini, akutni pielonefritis in zapletene okužbe sečil, zdravljenje z zdravilom Zerbaxa (1 g/0,5 g intravensko na 8 ur) do 14 dni.

<sup>2</sup> Značilno za indikacijo bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, zdravljenje z zdravilom Zerbaxa (2 g/1 g intravensko na 8 ur) do 14 dni.

<sup>3</sup> Velja za vse indikacije: zapletene okužbe v trebušni votlini, akutni pielonefritis, zapletene okužbe sečil in bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem.



## Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti temelji na podatkih o varnosti iz dveh preskušanj, v katerih je zdravilo Zerbaxa prejelo 70 bolnikov z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in 100 bolnikov z zapletenimi okužbami sečil (vključno z akutnim pielonefritisom). Varnostni profil pri teh 170 pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben kot pri odrasli populaciji z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in zapletenimi okužbami sečil (vključno z akutnim pielonefritisom). V pediatrični populaciji so opazili tri dodatne neželene učinke: nevtropenijo, povečan apetit in dizgevizijo (pogostnost vseh je "pogosta"). Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 2\%$  v združenih pediatričnih preskušanjih 2. faze) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, so bili diareja, zvišana alanin-aminotransferaza in zvišana aspartat-aminotransferaza. Podatkov o varnosti bolnikov z zapletenimi okužbami v trebušni votlini, mlajših od 3 mesecev, je malo.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Laboratorijske vrednosti*

Med zdravljenjem z zdravilom Zerbaxa se lahko pojavi pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa. V kliničnih preskušanjih pri odraslih z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in zapletenimi okužbami sečil je bila pojavnost serokonverzije v pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa 0,2 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, in 0 % pri bolnikih, ki so prejeli primerjalno zdravilo. V kliničnem preskušanju pri odraslih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, je bila pojavnost serokonverzije v pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa 31,2 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, in 3,6 % pri bolnikih, ki so prejeli meropenem. V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z zapleteno okužbo v trebušni votlini je bila pojavnost serokonverzije v pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa 45,3 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, in 33,3 % pri bolnikih, ki so prejeli meropenem. V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z zapleteno okužbo sečil je bila pojavnost serokonverzije v pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa 29,7 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zerbaxa, in 8,7 % pri bolnikih, ki so prejeli meropenem. V kliničnih študijah pri bolnikih, pri katerih se je pojavil pozitiven izvid direktnega Coombsovega testa, v nobeni terapevtski skupini niso ugotovili znakov hemolize.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušanj s prevelikim odmerjanjem zdravila Zerbaxa ni. Največji enkratni odmerek zdravila Zerbaxa, uporabljen v kliničnih preskušanjih pri zdravih prostovoljcih, je bil 3 g/1,5 g ceftolozana/tazobaktama.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti uporabo zdravila Zerbaxa in bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje. Zdravilo Zerbaxa se lahko odstrani s hemodializo. Z dializo so odstranili približno 66 % ceftolozana, 56 % tazobaktama in 51 % presnovka tazobaktama M1.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi cefalosporini in penemi, oznaka ATC: J01DI54

### Mehanizem delovanja

Ceftolozan spada v skupino cefalosporinskih protimikrobnih zdravil. Ceftolozan deluje baktericidno z vezavo na pomembne beljakovine, ki vežejo penicilin (PBP – penicillin-binding proteins), ter s tem zavre sintezo bakterijske celične stene in posledično povzroči celično smrt.

Tazobaktam je betalaktam, po zgradbi soroden penicilinom. Je zaviralec številnih betalaktamaz molekulske skupine A, med drugim encimov CTX-M, SHV in TEM. Glejte spodaj.

### Mehanizmi odpornosti

Mehanizem bakterijske odpornosti proti ceftolozanu/tazobaktamu vključuje:

- i. nastajanje betalaktamaz, ki lahko hidrolizirajo ceftolozan in ki jih tazobaktam ne zavira (glejte spodaj)
- ii. spremembo PBP-jev

Tazobaktam ne zavira vseh encimov skupine A.

Prav tako tazobaktam ne zavira naslednjih tipov betalaktamaz:

- i. encimov AmpC (ki jih tvorijo Enterobacterales)
- ii. serinskih karbapenemaz (npr. karbapenemaz *Klebsiella pneumoniae* [KPC])
- iii. metalo-betalaktamaz (npr. metalo-betalaktamaze New Delhi [NDM])
- iv. betalaktamaz razreda D po Amblerju (OXA-karbapenemaz)

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Za ceftolozan se je pokazalo, da je najboljši napovednik njegove učinkovitosti v živalskih modelih okužb čas, v katerem plazemska koncentracija preseže minimalno inhibitorno koncentracijo ceftolozana za organizem, ki je povzročil okužbo.

Za tazobaktam je bil farmakodinamični indeks, povezan z učinkovitostjo, določen kot odstotek odmernega intervala, v katerem plazemska koncentracija tazobaktama preseže mejno vrednost (% t > mejna vrednost). Čas nad mejno vrednostjo koncentracije se je izkazal kot parameter, ki najbolj napove učinkovitost tazobaktama v nekliničnih modelih *in vitro* in *in vivo*.

## Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so:

Patogen	Tip okužbe	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
		Občutljivi	Odporni
Enterobacterales	zapletene okužbe v trebušni votlini* zapletene okužbe sečil* akutni pielonefritis* bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	zapletene okužbe v trebušni votlini* zapletene okužbe sečil* akutni pielonefritis* bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**	≤ 0,5	> 0,5

\*Na podlagi 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama intravensko na 8 ur.

\*\*Na podlagi 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama intravensko na 8 ur.

### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih študijah je bila dokazana učinkovitost proti patogenom, ki so naštetih pri posamezni indikaciji in so bili *in vitro* občutljivi na zdravilo Zerbaxa:

#### ***Zapletene okužbe v trebušni votlini***

##### Gramnegativne bakterije

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

##### Grampozitivne bakterije

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

#### ***Zapletene okužbe sečil, vključno s pielonefritsom***

##### Gramnegativne bakterije

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

### **Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem**

#### Gramnegativne bakterije

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Klinična učinkovitost proti naslednjim patogenom ni bila dokazana, čeprav študije *in vitro* nakazujejo, da so občutljivi na zdravilo Zerbaxa, če nimajo pridobljenih mehanizmov odpornosti:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

Podatki *in vitro* kažejo, da naslednje vrste niso občutljive na ceftolozan/tazobaktam:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Zerbaxa so ocenili v dveh slepih, randomiziranih, z učinkovino nadzorovanih kliničnih preskušanih pri pediatričnih bolnikih od rojstva (opredeljeno kot > 32 tednov gestacijske starosti in  $\geq 7$  dni po rojstvu) do manj kot 18. leta starosti. Eno preskušanje je bilo izvedeno pri bolnikih z zapletenimi okužbami v trebušni votlini (v kombinaciji z metronidazolom), drugo pa pri bolnikih z zapletenimi okužbami sečil in akutnim pielonefritisom. Primarna cilja teh študij sta bila ocena varnosti in tolerance ceftolozana/tazobaktama, učinkovitost je bila sekundaren, opisen opazovani dogodek. V ti klinični preskušnji niso bili vključeni bolniki, mlajši od 18 let z eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ocenjeno s prilagojeno Schwartzovo enačbo). Poleg tega je podatkov pri bolnikih, mlajših od 3 mesecev, z zapletenimi okužbami v trebušni votlini zelo malo (en bolnik v skupini, ki je prejela zdravilo Zerbaxa). Delež klinične ozdravitve ob preverjanju ozdravitve (MITT - modificirana populacija z-namenom-zdravljenja) je bil pri pediatričnih bolnikih z zapletenimi okužbami v trebušni votlini z zdravilom Zerbaxa 80,0 % (56/70) in z meropenemom 100,0 % (21/21). Delež mikrobiološke eradikacije ob preverjanju ozdravitve (mMITT - mikrobiološka modificirana populacija z-namenom-zdravljenja) je bil pri pediatričnih bolnikih z akutnim pielonefritisom in zapletenimi okužbami sečil z zdravilom Zerbaxa 84,5 % (60/71) in z meropenemom 87,5 % (21/24).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zerbaxa za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri bolnišnični pljučnici, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

$C_{max}$  in AUC ceftolozana/tazobaktama naraščata približno sorazmerno odmerku v razponu enkratnega odmerka ceftolozana od 250 mg do 3 g in v razponu enkratnega odmerka tazobaktama od 500 mg do 1,5 g. Pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic niso opazili pomembnega kopičenja ceftolozana/tazobaktama po večkratnih 1-urnih intravenskih infuzijah 1 g/0,5 g

ceftolozana/tazobaktama ali 2 g/1 g ceftolozana/tazobaktama, uporabljenih na 8 ur do 10 dni. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) ceftolozana ali tazobaktama ni odvisen od odmerka.

### Porazdelitev

Vezava ceftolozana in tazobaktama na plazemske beljakovine pri človeku je majhna (ceftolozan približno 16-21 %, tazobaktam približno 30 %). Povprečni (koeficient variacije KV %) volumen porazdelitve ceftolozana/tazobaktama v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem intravenskem odmerku 1 g/0,5 g pri zdravih odraslih moških (n = 51) je bil za ceftolozan 13,5 l (21 %) in za tazobaktam 18,2 l (25 %), kar je podobno volumnu zunajcelične tekočine.

Po enurni intravenski infuziji 2 g/1 g ceftolozana/tazobaktama (ali prilagojeno delovanju ledvic) na 8 ur pri ventiliranih odraslih bolnikih, s potrjeno pljučnico ali sumom nanjo (n = 22), je bila v 100 % odmernega intervala koncentracija ceftolozana v tekočini pljučne epitelijske sluznice večja od 8 µg/ml in tazobaktama večja od 1 µg/ml. Povprečno razmerje med AUC v pljučnem epiteliju in AUC proste učinkovine v plazmi je bilo za ceftolozan približno 50 % in za tazobaktam približno 62 % ter podobno kot pri zdravih odraslih preiskovancih (približno 61 % oz. 63 %), ki so prejeli 1 g/0,5 g ceftolozana/tazobaktama.

### Biotransformacija

Ceftolozan se izloča v urin kot nespremenjena matična spojina, tako da ni videti, da bi se presnavljal v znatni meri. Betalaktamski obroč tazobaktama hidrolizira do farmakološko neaktivnega presnovka tazobaktama M1.

### Izločanje

Ceftolozan, tazobaktam in presnovek tazobaktama M1 se izločijo skozi ledvice. Po intravenski uporabi enkratnega odmerka 1 g/0,5 g ceftolozana/tazobaktama pri zdravih odraslih moških se je več kot 95 % ceftolozana izločilo v urinu v obliki nespremenjene matične spojine. Več kot 80 % tazobaktama se je izločilo v obliki matične spojine, preostala količina pa kot presnovek tazobaktama M1. Po enkratnem odmerku ceftolozana/tazobaktama je bil ledvični očistek ceftolozana (3,41 - 6,69 l/h) podoben plazemskemu očistku (4,10 - 6,73 l/h) in podoben hitrosti glomerulne filtracije nevezane frakcije, kar kaže, da se ceftolozan izloča skozi ledvice z glomerulno filtracijo.

Pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic je povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas ceftolozana 3 ure in tazobaktama 1 uro.

### Linearnost/nelinearnost

$C_{max}$  in AUC ceftolozana/tazobaktama se povečujeta sorazmerno odmerku. Koncentracija ceftolozana/tazobaktama v plazmi se pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic po intravenskih infuzijah odmerkov do 2,0 g/1,0 g na 8 ur v obdobju do 10 dni ne poveča opazno. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) ceftolozana ni odvisen od odmerka.

### Posebne populacije

#### *Okvara ledvic*

Ceftolozan/tazobaktam in presnovek tazobaktama M1 se izločijo skozi ledvice.

V primerjavi z zdravimi odraslimi z normalnim delovanjem ledvic se je geometrična sredina AUC ceftolozana, normalizirana na odmerek, pri odraslih z blago okvaro ledvic povečala za 1,26-krat, z zmerno okvaro ledvic za 2,5-krat in s hudo okvaro ledvic za 5-krat. Geometrična sredina AUC tazobaktama, normalizirana na odmerek, se je v teh treh skupinah povečala za približno 1,3-krat, 2-krat in 4-krat. Za vzdrževanje podobne systemske izpostavljenosti, kot je dosežena pri normalnem delovanju ledvic, je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri odraslih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi se med hemodializo odstranita približno dve tretjini uporabljene odmerka ceftolozana/tazobaktama. Priporočeni odmerek pri odraslih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi z zapletenimi okužbami v trebušni votlini ali zapletenimi okužbami sečil (vključno z akutnim pielonefritisom) je enkratni polnilni odmerek 500 mg/250 mg ceftolozana/tazobaktama, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 100 mg/50 mg ceftolozana/tazobaktama na 8 ur med preostalim obdobjem zdravljenja. Priporočeni odmerek pri odraslih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, je enkratni polnilni odmerek 1,5 g/0,75 mg ceftolozana/tazobaktama, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 300 mg/150 mg ceftolozana/tazobaktama na 8 ur med preostalim obdobjem zdravljenja. Pri hemodializi je treba odmerek dati takoj po koncu dialize (glejte poglavje 4.2).

#### *Povečan ledvični očistek*

Po enkratni 1-urni intravenski infuziji 2 g/1 g ceftolozana/tazobaktama pri kritično bolnih odraslih z očistkom kreatinina večjim ali enakim 180 ml/min ( $n = 10$ ) je bil povprečni terminalni razpolovni čas ceftolozana 2,6 ure in tazobaktama 1,5 ure. Koncentracija prostega ceftolozana v plazmi je bila nad 8  $\mu\text{g/ml}$  v 70 % 8-urnega obdobja; koncentracija prostega tazobaktama je bila nad 1  $\mu\text{g/ml}$  v 60 % 8-urnega obdobja. Pri odraslih z bolnišnično pljučnico, vključno s pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem, ki imajo povečan očistek kreatinina odmerka ceftolozana/tazobaktama ni treba prilagoditi.

#### *Okvara jeter*

Ker se ceftolozan in tazobaktam ne presnavljata v jetrih, ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na sistemski očistek ceftolozana/tazobaktama. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ceftolozana/tazobaktama ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

#### *Starejši bolniki*

Populacijska farmakokinetična analiza ceftolozana/tazobaktama ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti glede na starost. Prilagoditev odmerka ceftolozana/tazobaktama zgolj zaradi starosti ni potrebna.

#### *Pediatrični bolniki*

Za priporočila o odmerjanju zdravila Zerbaxa pri pediatričnih bolnikih z zapletenimi okužbami v trebušni votlini in zapletenimi okužbami sečil, vključno s pielonefritisom, glejte preglednico 2 v poglavju 4.2.

Farmakokinetiko ceftolozana in tazobaktama pri pediatričnih bolnikih (mlajših od 18 let) so ocenili v eni študiji 1. faze (pri dokazani ali domnevni gramnegativni okužbi) in dveh študijah 2. faze (pri zapletenih okužbah v trebušni votlini in zapletenih okužbah sečil, vključno s pielonefritisom). Podatke teh treh študij so združili in izvedli populacijsko farmakokinetično modeliranje, namenjeno oceni pediatrične individualne AUC in  $C_{\text{max}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja ter izvedbi simulacij za oceno farmakokinetične/farmakodinamične (PK/PD) verjetnosti za doseganje cilja (PTA – probability of target attainment).

Individualni AUC in  $C_{\text{max}}$  ceftolozana in tazobaktama v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let z zapletenimi okužbami v trebušni votlini ali zapletenimi okužbami sečil na splošno podobni kot pri odraslih. Izkušenj z uporabo ceftolozana in tazobaktama pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, je malo. Priporočene sheme odmerjanja pri teh pediatričnih bolnikih so temeljile na simulacijah, izvedenih na podlagi populacijskih farmakokinetičnih modelov; med pediatričnimi bolniki, mlajšimi od 2 let, in starejšimi otroki ter odraslimi ni pričakovati klinično pomembnih razlik AUC in  $C_{\text{max}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja.

Za pediatrične bolnike z  $\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  z zapletenimi okužbami v trebušni votlini ali zapletenimi okužbami sečil ni dovolj kliničnih farmakokinetičnih podatkov, da bi bilo mogoče podati priporočeno shemo odmerjanja za pediatrične bolnike z  $\text{eGFR} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### *Spol*

Populacijska farmakokinetična analiza ceftolozana/tazobaktama ni pokazala klinično pomembnih razlik AUC ceftolozana in tazobaktama. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

### *Etnična pripadnost*

Populacijska farmakokinetična analiza ceftolozana/tazobaktama ni pokazala klinično pomembnih razlik AUC ceftolozana/tazobaktama pri belcih v primerjavi z drugimi etničnimi skupinami. Prilagoditev odmerka glede na raso ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri odraslih živalih in mladičih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenosti s ceftolozanom/tazobaktamom niso bile izvedene.

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji: uporaba ceftolozana pri podganjih samicah v odmerkih 300 in 1000 mg/kg/dan med brejostjo in dojenjem je bila pri mladičih - samcih povezana z zmanjšanjem zdrznitve na slušni dražljaj 60. dan po skotitvi. Odmerek 300 mg/kg/dan je bil pri podganah povezan s plazemsko izpostavljenostjo ceftolozanu (AUC), ki je bila nižja kot je plazemska AUC ceftolozana ob največjem priporočenem odmerku za človeka, ki je 2 grama na 8 ur.

Po intraperitonealni uporabi tazobaktama pri podganah so poleg toksičnih učinkov pri samicah - materah opazili prizadetost peri- in postnatalnega razvoja (manjša telesna masa mladičev, več mrtvoskotenosti, večja umrljivost mladičev).

### Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko ena od učinkovin, ceftolozan, predstavlja tveganje za organizme površinskih voda (glejte poglavje 6.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
arginin  
citronska kislina, brezvodna

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po rekonstituciji in redčenju sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi ali 4 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Zdravilo je občutljivo za svetlobo in ga je treba zaščititi pred svetlobo, kadar ni shranjeno v originalni škatli.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če sta rekonstitucija/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20 ml viala (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in snemno zaporko.

Velikost pakiranja je 10 vial.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek.

##### Priprava odmerkov

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v eni viali je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje na vialo; po rekonstituciji je treba vialo rahlo pretresti, da se prašek raztopi. Končna količina je približno 11,4 ml na vialo. Dobljena koncentracija je približno 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozana in 44 mg/ml tazobaktama) na vialo.

**OPOZORILO: REKONSTITUIRANA RAZTOPINA NI ZA NEPOSREDNO INJICIRANJE.**

Raztopina zdravila Zerbaxa za infundiranje je bistra in brezbarvna do rahlo rumena.

Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

Za priporočene sheme odmerjanja zdravila Zerbaxa glede na indikacijo in delovanje ledvic glejte poglavje 4.2. Priprava posameznih odmerkov je prikazana spodaj.

##### Navodila za pripravo odmerkov za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI:

Za pripravo odmerka 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino iz dveh rekonstituiranih vial (približno 11,4 ml na vialo) in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino ene rekonstituirane vial (približno 11,4 ml na vialo) in 5,7 ml iz druge rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino rekonstituirane vial (približno 11,4 ml) in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.



Za pripravo odmerka 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama: 5,7 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane viala in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama: 3,5 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane viala in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama: 2,9 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane viala in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama: 1,2 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane viala in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

#### Navodila za pripravo odmerkov za pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali v INFUZIJSKI BRIZGI:

OPOMBA: Naslednji postopek opisuje korake za pripravo 100 ml osnovne raztopine s končno koncentracijo 10 mg/ml ceftolozana in 5 mg/ml tazobaktama. Volumen te osnovne raztopine, ki jo prejme pediatrični bolnik, bo temeljil na izračunu ustreznega odmerka na podlagi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2). Prikazani so podrobni koraki in izračuni.

1. Priprava osnovne raztopine (100 ml 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama): z brizgo izvlecite celotno vsebino (približno 11,4 ml) iz rekonstituirane viala in jo dajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 89 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.
2. Priprava potrebnega volumna osnovne raztopine za infundiranje:
  - a. Da boste pediatričnemu bolniku dali potreben odmerek, izračunajte ustrezno količino zdravila Zerbaxa (v mg). Na podlagi tega odmerka v mg izračunajte ustrezen volumen osnovne raztopine 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama, ki ga je treba uporabiti. Za potrditev izračunov glejte spodnjo preglednico 5. Upoštevajte, da preglednica NE vsebuje vseh možnih izračunanih odmerkov, lahko pa jo uporabite za približno oceno volumna in tako preverite izračun.
  - b. Ustrezno izračunan volumen osnovne raztopine prenesite v infuzijsko vrečko ustrezne velikosti ali v infuzijsko brizgo. V preglednici 5 so prikazane približne vrednosti in morda bo za manjše volumne vrednosti treba zaokrožiti na najbližjo odmerni oznaki na brizgi ustrezne velikosti.

**Preglednica 5: Priprava zdravila Zerbaxa za pediatrične bolnike (od rojstva\* do manj kot 18. leta starosti) iz 100 ml osnovne raztopine 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama**

Odmerek zdravila Zerbaxa (mg/kg)	Telesna masa (kg)	Izračunana količina ceftolozana (mg)	Izračunana količina tazobaktama (mg)	Volumen osnovne raztopine, ki jo prejme bolnik (ml)
20 mg/kg ceftolozana / 10 mg/kg tazobaktama**	50 ali več	1000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

\*Opredeljeno kot > 32 tednov gestacijske starosti in  $\geq 7$  dni po rojstvu.

\*\*Pri otrocih s telesno maso > 50 kg in z eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odmerek ne sme preseči največjega odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

Ena od učinkovin, ceftolozan, ima lahko škodljiv učinek, če pride v vodno okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljenega zdravila ali odpadnega materiala ne smete odvreči med odpadne vode. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Takšni ukrepi bodo pomagali varovati okolje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1032/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2015  
 Datum zadnjega podaljšanja: 17. april 2020

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/YYYY

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
ceftolozan / tazobaktam

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje ceftolozanijev sulfat v količini, ki ustreza 1 g ceftolozana, in natrijev tazobaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g tazobaktama.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid, arginin, brezvodna citronska kislina

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
10 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/15/1032/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

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

**2. POSTOPEK UPORABE**

Za i.v. uporabo po rekonstituciji in redčenju.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Zerbaxa 1 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ceftolozan/tazobaktam

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Zerbaxa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zerbaxa
3. Kako uporabljati zdravilo Zerbaxa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zerbaxa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Zerbaxa in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Zerbaxa je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje različnih bakterijskih okužb. Vsebuje dve učinkovini:

- ceftolozan, antibiotik iz skupine cefalosporinov, ki uničuje določene bakterije, ki lahko povzročajo okužbe,
- tazobaktam, ki zavre delovanje določenih encimov, imenovanih betalaktamaze. Ti encimi naredijo bakterije odporne proti ceftolozanu, ker ga razgradijo, preden lahko deluje. Z zavrtjem njihovega delovanja tazobaktam doseže, da ceftolozan učinkoviteje uniči bakterije.

Zdravilo Zerbaxa se uporablja v vseh starostnih skupinah za zdravljenje zapletenih okužb v trebuhu ter zapletenih okužb ledvic in sečil.

Zdravilo Zerbaxa se pri odraslih uporablja tudi za zdravljenje okužbe pljuč, imenovane "pljučnica".

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zerbaxa**

##### **Ne uporabljajte zdravila Zerbaxa**

- če ste alergični na ceftolozan, tazobaktam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na zdravila, imenovana cefalosporini.
- če ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo (npr. hudo luščenje kože, oteklost obraza, dlani, stopal, ustnic, jezika ali žrela, oziroma težave s požiranjem ali dihanjem) na določene druge antibiotike (npr. peniciline ali karbapeneme).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Če veste, da ste alergični, ali ste v preteklosti bili alergični na cefalosporine, peniciline ali druge antibiotike, se pred začetkom uporabe zdravila Zerbaxa posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če med uporabo zdravila Zerbaxa dobite drisko, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Zerbaxa se lahko pojavijo okužbe, ki jih povzročijo bakterije, ki niso občutljive na zdravilo Zerbaxa, ali okužbe, ki jih povzročijo glive. Zdravniku povejte, če menite, da imate drugo okužbo.

Zdravljenje z zdravilom Zerbaxa včasih povzroči nastanek protiteles, ki reagirajo z rdečimi krvnimi celicami. Če vam je zdravnik povedal, da imate nenormalen izvid laboratorijskega krvnega testa (imenovan Coombsov test), zdravniku povejte, da se zdravite oziroma ste se pred kratkim zdravili z zdravilom Zerbaxa.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje pljučnice pri otrocih, mlajših od 18 let, ker o uporabi pri tej starostni skupini za zdravljenje te okužbe ni dovolj podatkov.

### **Druga zdravila in zdravilo Zerbaxa**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko medsebojno delujejo s ceftolozanom in tazobaktamom. Med takšnimi je:

- probenecid (zdravilo za protin). To zdravilo lahko podaljša čas, potreben, da se tazobaktam odstrani iz telesa.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo. Zdravnik vam bo povedal, ali lahko prejmete zdravilo Zerbaxa med nosečnostjo.

Če dojite, vam bo zdravnik povedal, ali morate prenehati dojit ali prenehati zdravljenje z zdravilom Zerbaxa oziroma ne smete začeti zdravljenja z zdravilom Zerbaxa. Pri tem bo upošteval prednost dojenja za otroka in prednost zdravljenja za vas.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Zerbaxa lahko povzroči omotico, ki ima lahko vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Zerbaxa vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 230 mg natrija (ki je glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) na vialo. To je enako 11,5 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Viala, pripravljena (rekonstituirana) z 10 ml 0,9 % natrijevega klorida (fiziološke raztopine) za injiciranje, vsebuje 265 mg natrija na vialo. To je enako 13,3 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Zerbaxa**

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali drug zdravstveni delavec v eno izmed ven z infuzijo (kapalno), ki bo trajala eno uro. Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli, je odvisen od tega, ali imate kakšne težave z ledvicami ali ne.

Odmerek je odvisen od vrste okužbe in od tega, kje v telesu je okužba in kako resna je. Zdravnik bo določil, kakšen odmerek potrebujete.

### **Uporaba pri odraslih**

Priporočeni odmerek zdravila Zerbaxa je 1 g ceftolozana in 0,5 g tazobaktama ali 2 g ceftolozana in 1 g tazobaktama na 8 ur v eno izmed ven (neposredno v krvni obtok).

Zdravljenje z zdravilom Zerbaxa po navadi traja od 4 do 14 dni, odvisno od tega, kako huda je okužba, kje v telesu je in kako se telo odzove na zdravljenje.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Priporočeni odmerek zdravila Zerbaxa je 20 mg/kg ceftolozana in 10 mg/kg tazobaktama na 8 ur v eno izmed ven (neposredno v krvni obtok). Odmerek ne sme preseči 1 g ceftolozana in 0,5 g tazobaktama.

Zdravljenje z zdravilom Zerbaxa po navadi traja od 5 do 14 dni, odvisno od tega, kako huda je okužba, kje v telesu je in kako se telo odzove na zdravljenje.

### **Bolniki, ki imajo težave z ledvicami**

Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek zdravila Zerbaxa, ali presoditi, kako pogosto boste prejeli zdravilo Zerbaxa. Poleg tega vam bo zdravnik morda kontroliral tudi kri in tako preveril, da prejemate primeren odmerek zdravila, zlasti če to zdravilo prejemate dolgo časa.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zerbaxa, kot bi smeli**

Zdravilo Zerbaxa vam bo dal zdravnik ali drug zdravstveni delavec, zato je zelo malo verjetno, da bi ga prejeli preveč. Toda če vas kar koli skrbi, morate to takoj povedati zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu.

### **Če ste prenehali prejemati zdravilo Zerbaxa**

Če menite, da niste prejeli odmerka zdravila Zerbaxa, to nemudoma povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Nemudoma obvestite zdravnika, če se pojavijo naslednji simptomi, saj boste morda potrebovali nujno zdravljenje:**

- nenadno otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika, hud izpuščaj in težave s požiranjem ali dihanjem. To so lahko znaki resne alergijske reakcije (anafilaksija), ki je lahko življenjsko nevarna.
- driska, ki postane huda ali ki ne mine, ali kri ali sluz v blatu med ali po zdravljenju z zdravilom Zerbaxa. V tem primeru ne smete jemati zdravil, ki povzročajo zaprtje ali upočasnijo prebavo.

### Odrasli, zdravljeni zaradi zapletenih okužb v trebuhu ter ledvicah in drugih delih sečil

#### **Pogosti** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

glavobol, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, zvišanje jetrnih encimov (na preiskavah krvi), izpuščaj, zvišana telesna temperatura, znižanje krvnega tlaka, znižanje kalija (na preiskavah krvi), zvečanje števila določene vrste krvnih celic, ki jih imenujemo trombociti, omotica, tesnoba, težave s spanjem, reakcija na mestu infundiranja

#### **Občasni** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

vnetje debelega črevesa zaradi bakterije *C. difficile*, vnetje želodca, napihnjenost trebuha, prebavne motnje, nabiranje plinov v želodcu ali črevesju, zapora črevesja, glivična okužba v ustih (soor), glivična okužba ženskih spolovil, glivna okužba sečil, zvišanje vrednosti sladkorja (glukoze) (na preiskavah krvi), znižanje vrednosti magnezija (na preiskavah krvi), znižanje vrednosti fosfata (na preiskavah krvi), ishemična možganska kap (kap zaradi zmanjšanega pretoka krvi v možganih), draženje ali vnetje vene na mestu injiciranja, venska tromboza (krvni strdek v veni), majhno število rdečih krvnih celic, atrijska fibrilacija (hitro ali neredno bitje srca), hitro bitje srca, angina pectoris (bolečina v prsnem košu oziroma občutek tiščanja, pritiska ali teže v prsnem košu), srbeč izpuščaj ali oteklina na koži, koprivnica, pozitiven Coombsov test (preiskava krvi za odkrivanje protiteles, ki lahko delujejo proti rdečim krvnim celicam), težave z ledvicami, bolezen ledvic, kratka sapa.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih zaradi zapletenih okužb v trebuhu ter ledvicah in drugih delih sečil

**Pogosti** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

povečan apetit, nizko število belih krvnih celic, spremenjeno okušanje

Odrasli, zdravljeni zaradi okužbe pljuč, ki jo imenujemo "pljučnica"

**Pogosti** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

vnetje debelega črevesa zaradi bakterije *C. difficile*, driska, bruhanje, zvišanje jetrnih encimov (na preiskavah krvi)

**Občasni** neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužba z bakterijo *C. difficile*, pozitiven izvid za *C. difficile* (na preiskavi blata), pozitiven Coombsov test (preiskava krvi za odkrivanje protiteles, ki lahko delujejo proti rdečim krvnim celicam)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Zerbaxa**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Zerbaxa**

- Učinkovini sta ceftolozan in tazobaktam.
- Ena viala vsebuje ceftolozanijev sulfat v količini, ki ustreza 1 g ceftolozana, in natrijev tazobaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g tazobaktama. Za odmerke, večje od 1 g ceftolozana in 0,5 g tazobaktama, je treba uporabiti dve viali.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, arginin in brezvodna citronska kislina.

### **Izgled zdravila Zerbaxa in vsebina pakiranja**

Zdravilo Zerbaxa je bel do rumenkast prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) v viali.

Zdravilo Zerbaxa je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 20 ml vialo iz prozornega stekla tipa I z zamaškom (bromobutilna guma) in snemno zaporko.

Velikost pakiranja je 10 vial.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Priprava raztopin**

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek.



## Priprava odmerkov

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v eni viali je treba rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje na vialo; po rekonstituciji je treba vialo rahlo pretresti, da se prašek raztopi. Končna količina je približno 11,4 ml na vialo. Dobljena koncentracija je približno 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozana in 44 mg/ml tazobaktama) na vialo.

**OPOZORILO: REKONSTITUIRANA RAZTOPINA NI ZA NEPOSREDNO INJICIRANJE.**

Raztopina zdravila Zerbaxa za infundiranje je bistra in brezbarvna do rahlo rumena.

Razlike v barvi v tem okviru ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

Po rekonstituciji in redčenju sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi ali 4 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Zdravilo je občutljivo za svetlobo in ga je treba zaščititi pred svetlobo, kadar ni shranjeno v originalni škatli.

Za priporočene sheme odmerjanja zdravila Zerbaxa glede na indikacijo in delovanje ledvic glejte poglavje 4.2. Priprava posameznih odmerkov je prikazana spodaj.

### Navodila za pripravo odmerkov za odrasle v INFUZIJSKI VREČKI:

Za pripravo odmerka 2 g ceftolozana/1 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino iz dveh rekonstituiranih vial (približno 11,4 ml na vialo) in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 1,5 g ceftolozana/0,75 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino ene rekonstituirane vial (približno 11,4 ml na vialo) in 5,7 ml iz druge rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama: Z brizgo izvlecite celotno vsebino rekonstituirane vial (približno 11,4 ml) in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama: 5,7 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 300 mg ceftolozana/150 mg tazobaktama: 3,5 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama: 2,9 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

Za pripravo odmerka 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama: 1,2 ml vsebine izvlecite iz rekonstituirane vial in jo dodajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 100 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.

### Navodila za pripravo odmerkov za pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali v INFUZIJSKI BRIZGI:

**OPOMBA:** Naslednji postopek opisuje korake za pripravo 100 ml osnovne raztopine s končno koncentracijo 10 mg/ml ceftolozana in 5 mg/ml tazobaktama. Volumen te osnovne raztopine, ki jo

prejme pediatrični bolnik, bo temeljil na izračunu ustreznega odmerka na podlagi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Prikazani so podrobni koraki in izračuni.

1. Priprava osnovne raztopine (100 ml 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama): z brizgo izvlecite celotno vsebino (približno 11,4 ml) iz rekonstituirane viala in jo dajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 89 ml 0,9 % natrijevega klorida za injiciranje (fiziološke raztopine) ali 5 % glukoze za injiciranje.
2. Priprava potrebnega volumna osnovne raztopine za infundiranje:
  - a. Da boste pediatričnemu bolniku dali potrebni odmerek, izračunajte ustrezno količino zdravila Zerbaxa (v mg). Na podlagi tega odmerka v mg izračunajte ustrezen volumen osnovne raztopine 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama, ki ga je treba uporabiti. Za potrditev izračunov glejte spodnjo preglednico 1. Upoštevajte, da preglednica NE vsebuje vseh možnih izračunanih odmerkov, lahko pa jo uporabite za približno oceno volumna in tako preverite izračun.
  - b. Ustrezno izračunan volumen osnovne raztopine prenesite v infuzijsko vrečko ustrezne velikosti ali v infuzijsko brizgo. V preglednici 1 so prikazane približne vrednosti in morda bo za manjše volumne vrednosti treba zaokrožiti na najbližjo odmerni oznako na brizgi ustrezne velikosti.

**Preglednica 1: Priprava zdravila Zerbaxa za pediatrične bolnike (od rojstva\* do manj kot 18. leta starosti) iz 100 ml osnovne raztopine 10 mg/ml ceftolozana/5 mg/ml tazobaktama**

Odmerek zdravila Zerbaxa (mg/kg)	Telesna masa (kg)	Izračunana količina ceftolozana (mg)	Izračunana količina tazobaktama (mg)	Volumen osnovne raztopine, ki jo prejme bolnik (ml)
20 mg/kg ceftolozana / 10 mg/kg tazobaktama**	50 ali več	1000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

\*Opredeljeno kot > 32 tednov gestacijske starosti in  $\geq 7$  dni po rojstvu.

\*\*Pri otrocih s telesno maso > 50 kg in z eGFR > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odmerek ne sme preseči največjega odmerka 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če sta rekonstitucija/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

**Ena od učinkovin, ceftolozan, ima lahko škodljiv učinek, če pride v vodno okolje. Neuporabljenega zdravila ali odpadnega materiala ne smete odvreči med odpadne vode. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Takšni ukrepi bodo pomagali varovati okolje.**