

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks viaal sisaldab tseftolosaansulfaati koguses, mis vastab 1 g tseftolosaanile ja naatriumtasobaktaami koguses, mis vastab 0,5 g tasobaktaamile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml lahustiga on lahuse kogumaht viaalis 11,4 ml, mis sisaldab 88 mg/ml tseftolosaani ja 44 mg/ml tasobaktaami.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal sisaldab 10 mmol (230 mg) naatriumi.

Kui pulber muudetakse manustamiskõlblikuks 10 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, sisaldab viaal 11,5 mmol (265 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni kollakas pulber.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Zerbaxa on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid (vt lõik 4.4),
- äge püelonefriit,
- kuseteede tüsistunud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Zerbaxa on näidustatud ka järgmise infektsiooni raviks täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad) (vt lõik 5.1):

- haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia.

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kehtivaid juhendeid.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Soovitav intravenoosse annustamise skeem täiskasvanud patsientidele kreatiniini kliirensiga >50 ml/min on esitatud olenevalt infektsiooni tüübist (vt tabel 1).

**Tabel 1. Zerbaxa intravenoosne annus olenevalt infektsiooni tüübist täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad) kreatiniini kliirensiga\* > 50 ml/min**

| Infektsiooni tüüp                                     | Annus                                  | Sagedus           | Infusiooni kestus | Ravi kestus  |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Kõhuõõne tüsistunud infektsioon**                     | 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami | Iga 8 tunni järel | 1 tund            | 4...14 päeva |
| Kuseteede tüsistunud infektsioon, äge püelonefriit    | 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami | Iga 8 tunni järel | 1 tund            | 7 päeva      |
| Haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia*** | 2 g tseftolosaani / 1 g tasobaktaami   | Iga 8 tunni järel | 1 tund            | 8...14 päeva |

\*Hinnanguline kreatiniini kliirens Cockcrofti-Gaulti valemi järgi.

\*\*Anaeroobsete patogeene esinemise kahtluse korral kasutada koos metronidasooliga.

\*\*\*Kasutada kombinatsioonis grampositiivsete patogeene vastase toimega antibakteriaalse ravimiga, kui nende osalus infektsioosis protsessis on arvatav või teada.

Soovitav intravenoosse annustamise skeem lastele hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> on esitatud olenevalt infektsiooni tüübist (vt tabel 2).

**Tabel 2. Zerbaxa intravenoosne annus olenevalt infektsiooni tüübist lastele (alates sünnist\* kuni vanuseni < 18 aastat) eGFR-i\*\* väärtusega > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

| Infektsiooni tüüp                                    | Annus                                                                                                               | Sagedus           | Infusiooni kestus | Ravi kestus       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Kõhuõõne tüsistunud infektsioon***                   | 20 mg/kg tseftolosaani / 10 mg/kg tasobaktaami kuni maksimaalse annuseni 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami**** | Iga 8 tunni järel | 1 tund            | 5...14 päeva***** |
| Kuseteede tüsistunud infektsioon<br>Äge püelonefriit | 20 mg/kg tseftolosaani / 10 mg/kg tasobaktaami kuni maksimaalse annuseni 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami**** | Iga 8 tunni järel | 1 tund            | 7...14 päeva***** |

\*Määratletud kui gestatsioonivanus > 32 nädalat ja ≥ 7 päeva pärast sündi.

\*\*Hinnanguline eGFR Bedside-Schwartzi valemi järgi.

\*\*\*Anaeroobsete patogeene kahtluse korral kasutada kombinatsioonis metronidasooliga.

\*\*\*\*Lastel kehakaaluga > 50 kg ei tohi ületada maksimaalset annust 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami.

\*\*\*\*\*Kogu ravi kestus võib hõlmata intravenoosse Zerbaxa manustamist koos järgneva sobiva suukaudse raviga.

## Eirirühmad

*Eakad (≥ 65 aasta vanused)*

Eakatel ei ole ainuüksi vanusest lähtuvalt annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

*Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline kreatiniini kliirens > 50 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Mõõduka või raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ja hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel tuleb annust kohandada vastavalt tabelile 3 (vt lõigud 5.1 ja 6.6).

**Tabel 3. Zerbaxa soovitatavad intravenoossed annustamisskeemid täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad) kreatiniini kliirensiga\*  $\leq 50$  ml/min**

| Hinnanguline kreatiniini kliirens (ml/min)* | Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid, kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit**                                                                                                                                                                                                             | Haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia**                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30...50                                     | 500 mg tseftolosaani / 250 mg tasobaktaami intravenoosselt iga 8 tunni järel                                                                                                                                                                                                                            | 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami intravenoosselt iga 8 tunni järel                                                                                                                                                                                                                                |
| 15...29                                     | 250 mg tseftolosaani / 125 mg tasobaktaami intravenoosselt iga 8 tunni järel                                                                                                                                                                                                                            | 500 mg tseftolosaani / 250 mg tasobaktaami intravenoosselt iga 8 tunni järel                                                                                                                                                                                                                            |
| Hemodialüüsiga lõppstaadiumis neeruhaigus   | Ühekordne küllastusannus 500 mg tseftolosaani / 250 mg tasobaktaami, seejärel manustatakse 8 tunni möödudes ja iga 8 tunni järel kogu ravi jooksul säilitusannus 100 mg tseftolosaani / 50 mg tasobaktaami (hemodialüüsi päevadel tuleb see annus manustada võimalikult kohe pärast hemodialüüsi lõppu) | Ühekordne küllastusannus 1,5 g tseftolosaani / 0,75 g tasobaktaami, seejärel manustatakse 8 tunni möödudes ja iga 8 tunni järel kogu ravi jooksul säilitusannus 300 mg tseftolosaani / 150 mg tasobaktaami (hemodialüüsi päevadel tuleb see annus manustada võimalikult kohe pärast hemodialüüsi lõppu) |

\*Hinnanguline kreatiniini kliirens Cockcrofti-Gaulti valemi järgi.

\*\*Kõik Zerbaxa annused manustatakse intravenoosselt 1 tunni järel ja on soovitatavad kõikide näidustuste korral. Ravi kestuse määramisel tuleb lähtuda tabelis 1 toodud soovitustest.

Puuduvad piisavad andmed, et soovitada annustamisskeemi mõõduka kuni raske neerukahjustusega ( $eGFR \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või lõppstaadiumis neeruhaigusega lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Tseftolosaani/tasobaktaami ohutus ja efektiivsus haiglatekkese pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia ravis lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud.

#### Manustamisviis

Zerbaxa kõiki annuseid peab manustama intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Sobimatuse kohta vt lõik 6.2.

Enne manustamist vt lõik 6.6 ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete suhtes või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- ülitundlikkus ükskõik millise tsefalosporiini rühma antibiootikumi suhtes,
- tõsine ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, tõsine nahareaktsioon) ükskõik millise muu beetalaktaam-antibiootikumi (nt penitsilliinid või karbapeneemid) suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Ülitundlikkusreaktsioonid

Võimalikud on tõsised ja mõnikord surmaga lõppevad ülitundlikkusreaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid) (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Kui tseftolosaani/tasobaktaami ravi ajal ilmnevad tõsised allergilised reaktsioonid, tuleb ravimi kasutamine katkestada ja rakendada sobivaid meetmeid.

Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkust tsefalosporiinide, penitsilliinide või muude beetalaktaamidest antibakteriaalsete ainete suhtes, võivad olla ülitundlikud ka tseftolosaani/tasobaktaami suhtes.

Tseftolosaan/tasobaktaam on vastunäidustatud patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust tseftolosaani, tasobaktaami või tsefalosporiinide suhtes (vt lõik 4.3).

Tseftolosaan/tasobaktaam on samuti vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb tõsine ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, tõsine nahareaktsioon) ükskõik millise muu beetalaktaam-antibiootikumi (nt penitsilliinid või karbapeneemid) suhtes (vt lõik 4.3).

Tseftolosaani/tasobaktaami kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud muud tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni penitsilliinide või teiste beetalaktaamidest antibakteriaalsete ainete suhtes.

##### Toime neerufunktsioonile

Tseftolosaani/tasobaktaami saavatel täiskasvanud patsientidel on täheldatud neerufunktsiooni langust.

##### Neerufunktsiooni kahjustus

Tseftolosaani/tasobaktaami annust tuleb kohandada vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 4.2, tabel 3).

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide, sh püelonefriidi kliinilistes uuringutes oli tseftolosaani/tasobaktaami efektiivsus madalam mõõduka neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel võrreldes patsientidega, kelle neerufunktsioon uuringu alguses oli normaalne või nõrgalt kahjustunud.

Patsiente, kelle neerufunktsioon on kahjustunud juba algselt, tuleb ravi ajal sageli jälgida iga neerufunktsiooni muutuse suhtes ning tseftolosaani/tasobaktaami annust tuleb vajadusel kohandada.

##### Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilistest uuringutest jäeti välja immuunpuudulikkusega patsiendid, raske neutropeeniaga patsiendid ja lõppstaadiumis neeruhaigusega hemodialüüsi saavad patsiendid.

##### *Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid*

Tüsistunud kõhuõõne infektsioonidega täiskasvanud patsientide uuringus oli kõige sagedasemaks diagnoosiks apenditsiidi perforatsioon või periapendikulaarne abstsess, mis esines 420 patsiendil 970-st (43,3%), neist 420-st patsiendist 137-l (32,6%) oli uuringu alguses difuusne peritoniit. Ligikaudu 82% kõikidest uuringu patsientidest oli APACHE II (ingl k *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, akuutse füsioloogia ja krooniliste tervisehäirete hinnang) skoor < 10 ning 2,3%-l patsientidest esines uuringu alguses baktereemia. Kliiniliselt hinnatavatel (*clinically evaluable*, CE) patsientidel oli kliinilise paranemise tase tseftolosaani/tasobaktaamiga 95,9% 293-l patsiendil vanuses kuni 65 aastat ja 87,8% 82-l patsiendil vanuses 65 aastat või enam.

##### *Kuseteede tüsistunud infektsioonid*

Kliinilise efektiivsuse andmed alumiste kuseteede tüsistunud infektsioonidega täiskasvanud patsientidel on piiratud. Randomiseeritud kontrollitud uuringus oli 18,2%-l (126-l uuritava 693-st)

mikrobioloogiliselt hinnataval patsiendil tüsistunud alumise urotrakti infektsioon, sh 60 patsiendil 126-st, keda raviti tseftolosaani/tasobaktaamiga. Ühel patsiendil neist 60-st oli uuringu alguses baktereemia.

#### *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisus

Tseftolosaani/tasobaktaami kasutamisel on esinenud antibakteriaalse ainega seotud koliiti ja pseudomembranooset koliiti (vt lõik 4.8). Seda tüüpi infektsioonid võivad olla raskusastmelt kerged kuni eluohtlikud. Seetõttu on tähtis kaaluda seda diagnoosi patsientide puhul, kellel tekib tseftolosaani/tasobaktaami manustamise ajal või järel kõhulahtisus. Sel juhul tuleb kaaluda tseftolosaani/tasobaktaami ravi katkestamist ja toetavate meetmete rakendamist koos spetsiaalse *Clostridioides difficile* vastase ravi manustamisega.

#### Mittetundlikud mikroorganismid

Tseftolosaani/tasobaktaami kasutamine võib soodustada mittetundlike mikroorganismide ülekasvu. Kui ravi ajal või selle järgselt peaks tekkima superinfektsioon, tuleb rakendada vajalikke meetmeid.

Tseftolosaan/tasobaktaam ei toimi bakteritele, mis toodavad beetalaktamaasensüüme, mis on võimelised lagundama tseftolosaani ja mida tasobaktaami komponent ei inhibeeri (vt lõik 5.1).

#### Serokonversioon direktse antiglobuliini testi (Coombsi test) puhul ja hemolüütilise aneemia tekkevõimalus

Tseftolosaani/tasobaktaami foonil võib positiivseks osutuda direktse antiglobuliini test (DAGT) (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes ei ilmnenud ravi foonil positiivseks muutunud DAGT-iga patsientidel hemolüüsi.

#### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 230 mg naatriumi ühes tseftolosaani/tasobaktaami viaalis, mis on võrdne 11,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpävasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Manustamiskõlblikuks muudetud viaal, kus on 10 ml 0,9% naatriumkloriidi (füsioloogiline lahus) süstelahust, sisaldab 265 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 13,3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpävasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal ei teki tseftolosaanil/tasobaktaamil eeldatavalt olulisi ravimite koostoimeid tsütokroom P450 ensüümide (CYP) substraatide, inhibiitorite ja indutseerijatega.

*In vitro* uuringute kohaselt ei inhibeerinud tseftolosaan, tasobaktaam ja tasobaktaami metaboliit M1 terapeutilistel plasmakontsentratsioonidel CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 indutseerinud CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

Tseftolosaan ja tasobaktaam ei olnud P-gp ega BCRP substraadid ning tasobaktaam ei olnud *in vitro* terapeutilistel plasma kontsentratsioonidel OCT2 substraat. *In vitro* andmete kohaselt ei inhibeerinud tseftolosaan *in vitro* terapeutilistel kontsentratsioonidel P-gp-d, BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP-d, BSEP-d, OAT1, OAT3, MATE1 ega MATE2-K-d. *In vitro* andmete kohaselt ei inhibeerinud tasobaktaam ega tasobaktaami metaboliit M1 terapeutilistel plasmakontsentratsioonidel P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ega BSEP transportereid.

Tasobaktaam on OAT1 ja OAT3 substraat. Tasobaktaam inhibeeriis *in vitro* inimese OAT1 ja OAT3 transportereid vastavalt IC<sub>50</sub>-väärtustega 118 ja 147 µg/ml. Tseftolosaani/tasobaktaami samaaegne manustamine kliinilises uuringus OAT1 ja OAT3 substraadi furosemiidiga ei suurendanud oluliselt furosemiidi plasmakontsentratsioone (C<sub>max</sub>-i ja AUC geomeetriliste keskmiste suhe oli vastavalt

0,83 ja 0,87). Siiski, OAT1 või OAT3 inhibeerivad toimeained (nt probenetsiid) võivad tasobaktaami plasmakontsentratsioone suurendada.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Tseftolosaani/tasobaktaami kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Tasobaktaam läbib platsentaarbarjääri. Ei ole teada, kas tseftolosaan läbib platsentaarbarjääri.

Loomkatsed tasobaktaamiga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3), kuid teratogeenseid toimeid ei tekkinud. Tseftolosaaniga tehtud uuringutes hiirte ja rottidega reproduktiivtoksilisust ega teratogeensust ei esinenud. Tseftolosaani manustamist tiinuse ja imetamise ajal rottidele seostati auditoorselt esilekutsutud ehmatusrefleksi vähenemisega isastel järglastel 60. sünnijärgsel päeval (vt lõik 5.3).

Zerbaxat võib kasutada raseduse ajal vaid sel juhul, kui eeldatav kasu ületab rasedal ja lootel tekkivaid võimalikke riske.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas tseftolosaan ja tasobaktaam erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Zerbaxaga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

##### Fertiilsus

Tseftolosaani ja tasobaktaami toimeid inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Fertiilsusuuringud rottidega ei näidanud toimeid fertiilsusele ja paaritumisele pärast tasobaktaami intraperitoneaalset manustamist või tseftolosaani intravenoosset manustamist (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Zerbaxal võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Zerbaxa manustamise järgselt võib esineda pearinglust (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Zerbaxa kasutamist hinnati võrdlusravimiga kontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega (sh põelonefriit) täiskasvanud patsientidel.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 3\%$  kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide, sh põelonefriidi III faasi uuringute ühendatud andmete põhjal) Zerbaxat kasutanud patsientidel olid iiveldus, peavalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus ja pürektsia, mis olid üldjuhul kerge või mõõduka raskusastmega.

Zerbaxa kasutamist hinnati võrdlusravimiga kontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes haiglatekkese pneumooniaga, sh ventilaatorpneumooniaga täiskasvanud patsientidel.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 5\%$  haiglatekkese pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia III faasi uuringu andmete põhjal) Zerbaxat kasutanud patsientidel olid kõhulahtisus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, mis olid üldjuhul kerge või mõõduka raskusastmega.

## Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Zerbaxa täiskasvanute kliinilistes uuringutes tuvastati järgmised kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) (vt tabel 4).

**Tabel 4. Täiskasvanute kliinilistes uuringutes tseftolosaani/tasobaktaami kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed**

| Organsüsteemi klass                              | Sage<br>( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Aeg-ajalt<br>( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | <i>Clostridioides difficile</i> koliit <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kandidiaas, sh orofarüingeaalne ja vulvovaginaalne <sup>1</sup> ,<br><i>Clostridioides difficile</i> koliit <sup>1</sup> ,<br>kuseteede seeninfektsioon <sup>1</sup> ,<br><i>Clostridioides difficile</i> infektsioon <sup>2</sup>                         |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Trombotsütoos <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Aneemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Hüpokaleemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Hüperglükeemia <sup>1</sup> ,<br>hüpomagneemia <sup>1</sup> ,<br>hüpfosfateemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                               |
| Psühhiaatrilised häired                          | Unetus <sup>1</sup> , ärevus <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Närvisüsteemi häired                             | Peavalu <sup>1</sup> , pearinglus <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Isheemiline insult <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                            |
| Südame häired                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kodade fibrillatsioon <sup>1</sup> ,<br>tahhükardia <sup>1</sup> , stenokardia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                |
| Vaskulaarsed häired                              | Hüpotensioon <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Flebiit <sup>1</sup> , venoosne tromboos <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                      |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Düspnoe <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus <sup>1</sup> , kõhulahtisus <sup>3</sup> ,<br>kõhukinnisus <sup>1</sup> , oksendamine <sup>3</sup> ,<br>kõhuvalu <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                  | Gastriit <sup>1</sup> , kõhupuhitus <sup>1</sup> ,<br>düspepsia <sup>1</sup> , kõhugaasid <sup>1</sup> ,<br>paralüütiline iileus <sup>1</sup>                                                                                                              |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Lööve <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Urtikaaria <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                    |
| Neerude ja kuseteede häired                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Neerukahjustus <sup>1</sup> ,<br>neerupuudulikkus <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Pürekia <sup>1</sup> , infusioonikoha reaktsioonid <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Uuringud                                         | Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>3</sup> ,<br>aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>3</sup> ,<br>transaminaaside aktiivsuse suurenemine <sup>2</sup> , kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides <sup>2</sup> ,<br>veres alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine <sup>2</sup> ,<br>gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>2</sup> | Positiivne Coombsi test <sup>3</sup> ,<br>seerumis gammaglutamüültranspeptidaasi aktiivsuse (GGT) suurenemine <sup>1</sup> ,<br>seerumis alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine <sup>1</sup> ,<br>positiivne <i>Clostridioides</i> 'e test <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Iseloomulik tüsistunud kõhuõõne infektsioonide, ägeda põelonefriidi ja tüsistunud kuseteede infektsioonide näidustustele, mida ravitakse Zerbaxaga (1 g/0,5 g intravenoosselt iga 8 tunni järel) kuni 14 päeva.

<sup>2</sup> Iseloomulik haiglatekkese pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia näidustustele, mida ravitakse Zerbaxaga (2 g/1 g intravenoosselt iga 8 tunni järel) kuni 14 päeva.

<sup>3</sup> Kehtib kõigi näidustuste lõikes: tüsistunud kõhuõõne infektsioonid, äge põelonefriit, tüsistunud kuseteede infektsioonid ja haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia.



## Lapsed

Ohutuse hindamine lastel alates sünnist kuni vanuseni < 18 aastat põhineb ohutusandmetel, mis saadi kahest uuringust, milles manustati Zerbaxat 70-le kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsiendile ja 100-le kuseteede tüsistunud infektsioonidega (sh äge püelonefriit) patsiendile. Nende 170 lapse ohutusandmed olid üldiselt sarnased kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega (sh äge püelonefriit) täiskasvanute populatsioonis täheldatuga. Laste populatsioonis esines kolm täiendavat kõrvaltoimet: neutropeenia, suurenenud söögiisu ja düsgeusia (kõik esinemissagedusega „sage“). Kõige sagedamad kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ -l laste II faasi koanduuringutes), mis tekkisid Zerbaxaga ravitud patsientidel, olid kõhulahtisus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega alla 3 kuu vanuste patsientide kohta on olemas piiratud ohutusandmed.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Laborianalüüside väärtused*

Ravi ajal Zerbaxaga võib otsene Coombsi test muutuda positiivseks. Kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega täiskasvanute kliinilistes uuringutes esines otsese Coombsi testi serokonversioon positiivseks 0,2%-l Zerbaxat saanud patsientidest ja 0%-l võrdlusravimit saanud patsientidest. Haiglatekkese pneumoonia, sh ventilaatorpneumooniaga täiskasvanute kliinilistes uuringutes esines otsese Coombsi testi serokonversioon positiivseks 31,2%-l Zerbaxat saanud patsientidest ja 3,6%-l meropenemi saanud patsientidest. Kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega laste kliinilistes uuringutes osutus otsese Coombsi testi serokonversioon positiivseks 45,3%-l Zerbaxat saanud patsientidest ja 33,3%-l meropenemi saanud patsientidest. Kuseteede tüsistunud infektsioonidega laste kliinilistes uuringutes osutus otsese Coombsi testi serokonversioon positiivseks 29,7%-l Zerbaxat saanud patsientidest ja 8,7%-l meropenemi saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes ei leitud tõendeid hemolüüsi kohta positiivseks muutunud otsese Coombsi testiga patsientidel üheski ravirühmas.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Zerbaxa üleannusega kogemus puudub. Kliinilistes uuringutes oli kõrgeim Zerbaxa kasutatud annus 3 g / 1,5 g tseftolosaani/tasobaktaami, mida manustati tervetele vabatahtlikele.

Üleannustamise korral tuleb Zerbaxa manustamine katkestada ja anda üldist toetavat ravi. Zerbaxat võib organismist eemaldada hemodialüüsiga. Dialüüsiga eemaldati ligikaudu 66% tseftolosaanist, 56% tasobaktaamist ja 51% tasobaktaami M1-metaboliidist.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised tsefalosporiinid ja peneemid, ATC-kood: J01DI54.

### Toimemehhanism

Tseftolosaan kuulub antimikroobsete ainete tsefalosporiinide rühma. Tseftolosaani bakteritsiidne aktiivsus avaldub seondumise kaudu tähtsate penitsilliini siduvate valkudega (*penicillin-binding*

*proteins*, PBPs), mille tulemusena see inhibeerib bakteriaalse rakuseina sünteesi ja põhjustab seejärel rakkude hävimise.

Tasobaktaam on penitsilliinidele struktuurilt lähedane beetalaktaam. Ta on paljude molekulaarsete A-klassi beeta-laktamaaside, sh ensüümide CTX-M, SHV ja TEM inhibiitor. Vt allpool.

### Resistentsuse mehhanismid

Tseftolosaani/tasobaktaami bakteriaalse resistentsuse mehhanismid hõlmavad:

- i) beetalaktamaaside produktsioon, mis võib hüdrolüüsida tseftolosaani ning mida tasobaktaam ei inhibeeri (vt allpool);
- ii) PBP modifitseerimine.

Tasobaktaam ei pärsi kõiki A-klassi ensüüme.

Lisaks ei pärsi tasobaktaam järgmisi beetalaktamaasi tüüpe:

- i) AmpC-ensüümid (toodetakse enterobakterite poolt),
- ii) seriini-põhised karbapenemaasid (nt *Klebsiella pneumoniae*' karbapenemaasid (KPC))
- iii) metallobeetalaktamaasid (nt New Delhi metallobeetalaktamaas (NDM)),
- iv) Ambleri D-klassi beetalaktamaasid (OXA-karbapenemaasid).

### Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste omaduste suhe

Tseftolosaani puhul on leitud, et aeg, mille jooksul plasma kontsentratsioon ületab tseftolosaani minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni nakatunud organismis, on infektsioonide loomudelites olnud parimaks efektiivsuse prognostiliseks näitajaks.

Tasobaktaami korral määratleti efektiivsusega seotud PD indeksiks annuse intervalli protsent, mille jooksul tasobaktaami plasmakontsentratsioon ületab lävendväärtuse (%T > lävendväärtus).

Lävendväärtust ületava kontsentratsiooni aeg on näitaja, mis kõige paremini ennustab tasobaktaami efektiivsust *in vitro* ja *in vivo* mittekliinilistes mudelites.

### Tundlikkuse testimise murdepunktid

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (EUCAST) poolt kindlaks määratud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni murdepunktid on järgmised:

| Patogeen             | Infektsiooni tüüp                                                                                                                                         | Minimaalne inhibeeriv kontsentratsiooni (mg/l) |             |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
|                      |                                                                                                                                                           | Tundlik                                        | Resistentne |
| Enterobakterid       | Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid*<br>Kuseteede tüsistunud infektsioonid*<br>Äge püelonefriit*<br>Haiglatekkene pneumoonia, sh<br>ventilaatorpneumoonia** | ≤ 2                                            | > 2         |
| <i>P. aeruginosa</i> | Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid*<br>Kuseteede tüsistunud infektsioonid*<br>Äge püelonefriit*<br>Haiglatekkene pneumoonia, sh<br>ventilaatorpneumoonia** | ≤ 4                                            | > 4         |
| <i>H. influenzae</i> | Haiglatekkene pneumoonia, sh<br>ventilaatorpneumoonia**                                                                                                   | ≤ 0,5                                          | > 0,5       |

\*Põhineb 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami intravenoosel manustamisel iga 8 tunni järel.

\*\*Põhineb 2 g tseftolosaani / 1 g tasobaktaami intravenoosel manustamisel iga 8 tunni järel.

### Kindlate patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsust iga näidustuse all loetletud Zerbaxa suhtes *in vitro* tundlike patogeenide vastu:

### ***Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid***

#### Gramnegatiivsed bakterid

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

#### Grampositiivsed bakterid

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus constellatus*

*Streptococcus salivarius*

### ***Kuseteede tüsistunud infektsioonid, sh põelonefriit***

#### Gramnegatiivsed bakterid

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

### ***Haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia***

#### Gramnegatiivsed bakterid

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

Kliinilist efektiivsust järgmiste patogeenide suhtes ei ole tõestatud, kuid *in vitro* uuringud näitavad, et need on Zerbaxa suhtes tundlikud omandatud resistentsuse mehhanismide puudumisel:

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

*In vitro* andmete kohaselt ei ole tseftolosaani/tasobaktaami suhtes tundlikud järgmised liigid:

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

### Lapsed

Zerbaxat hinnati kahes pimendatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus lastel alates sünnist (määratletud kui gestatsioonivanus > 32 nädalat ja ≥ 7 päeva pärast sündi) kuni vanuseni < 18 aastat: üks uuring kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsientidel (kombinatsioonis metronidasooliga) ja teine kuseteede tüsistunud infektsioonidega ja ägeda põelonefriidiga patsientidel.

Nende uuringute põhieesmärk oli hinnata tseftolosaan/tasobaktaami ohutust ja taluvust; efektiivsus oli teisene kirjeldav tulemusnäitaja. Neist kliinilistest uuringutest jäeti välja alla 18-aastased patsiendid, kelle eGFR oli  $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (hinnatud Bedside-Schwartzi valemi järgi). Lisaks on andmed alla 3 kuu vanuste kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsientide kohta väga piiratud (üks patsient Zerbaxa harus). Kliinilise paranemise määr järelkontrollivisiidil (*test-of-cure*, TOC) mikrobioloogilises ravikavatsuslikus (*microbiological intent-to-treat*, MITT) populatsioonis oli Zerbaxa puhul 80,0% (56/70), võrreldes 100,0%-ga (21/21) meropeneemi puhul kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega lastel. Mikrobioloogilise eradikatsiooni määr järelkontrollivisiidil (TOC) mikrobioloogiliselt modifitseeritud ravikavatsuslikus (*microbiologically modified intention-to-treat*, mMITT) populatsioonis oli Zerbaxa puhul 84,5% (60/71), võrreldes 87,5%-ga (21/24) meropeneemi puhul ägeda püelonefriidiga ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega lastel.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zerbaxaga läbi viidud uuringute tulemusi haiglatekkese pneumooniaga, sh ventilaatorpneumooniaga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Tseftolosaani/tasobaktaami  $C_{\max}$  ja AUC suurenevad ligikaudu proportsionaalselt annusega tseftolosaani ühekordse annuse vahemikus 250 mg...3 g ja tasobaktaami ühekordse annuse vahemikus 500 mg...1,5 g. Pärast 1 g / 0,5 g tseftolosaani/tasobaktaami või 2 g / 1 g tseftolosaani/tasobaktaami korduvate ühetunniste i.v. infusioonide manustamist iga 8 tunni järel kuni 10 päeva jooksul normaalse neerufunktsiooniga tervetele täiskasvanutele, tseftolosaani/tasobaktaami märkimisväärsed akumulatsioonid ei täheldatud. Tseftolosaani või tasobaktaami eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) ei sõltu annusest.

### Jaotumine

Tseftolosaan ja tasobaktaam seonduvad inimese plasmavalkudega vähe (vastavalt ligikaudu 16% kuni 21% ja 30%). Tseftolosaani/tasobaktaami keskmine (variatsioonikoefitsient, %) jaotusmaht püsikontsentratsioonil tervetel täiskasvanud meestel ( $n = 51$ ) oli pärast ühekordset i.v. annust 1 g / 0,5 g tseftolosaanil ja tasobaktaamil vastavalt 13,5 l (21%) ja 18,2 l (25%) sarnaselt rakuvälisele vedelikumahule.

Pärast tseftolosaani/tasobaktaami 2 g / 1 g või neerufunktsiooni järgi kohandatud annuse 1-tunniseid intravenoosseid infusioone iga 8 tunni järel kinnitatud või arvatava ventilaatorpneumooniaga täiskasvanud patsientidele ( $N=22$ ) olid tseftolosaani ja tasobaktaami kontsentratsioonid kopsuepiteeli pinda katvas vedelikus vastavalt rohkem kui 8 mikrogrammi/ml ja 1 mikrogramm/ml kogu annustamisintervalli kestel (100%). Tseftolosaani ja tasobaktaami kopsuepiteeli keskmise/vaba plasma AUC suhted olid vastavalt ligikaudu 50% ja 62% ning sarnased tervetel täiskasvanud isikutel (vastavalt ligikaudu 61% ja 63%), kellele manustati 1 g / 0,5 g tseftolosaani/tasobaktaami, täheldatutega.

### Biotransformatsioon

Tseftolosaan eritub uriiniga lähteainena muutumatul kujul ja seega märkimisväärselt ei metaboliseeru. Tasobaktaami beeta-laktaamring hüdrolüüsib farmakoloogiliselt inaktiivseks tasobaktaami metaboliidiks M1.

### Eritumine

Tseftolosaan, tasobaktaam ja tasobaktaami metaboliit M1 erituvad neerude kaudu. Pärast tseftolosaani/tasobaktaami ühekordse i.v. annuse 1 g / 0,5 g manustamist tervetele täiskasvanud meeste eritus üle 95% tseftolosaanist uriiniga lähteainena muutumatul kujul. Rohkem kui 80% tasobaktaamist eritus lähteühendina ja ülejäänud osa eritus tasobaktaami M1-metaboliidina. Pärast tseftolosaani/tasobaktaami ühekordset annust oli tseftolosaani neerukliirens (3,41...6,69 l/h) sarnane

plasmakliirensiga (4,10...6,73 l/h) ja sarnane seondumata fraktsiooni glomeerulite filtratsiooni kiirusega, mis näitab, et tseftolosaan eritub glomerulaarse filtratsiooni teel neerude kaudu.

Tseftolosaani ja tasobaktaami eritumise keskmine lõplik poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga tervetel täiskasvanutel on vastavalt ligikaudu 3 tundi ja 1 tund.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tseftolosaani/tasobaktaami  $C_{max}$  ja AUC suurenevad annusega proportsionaalselt. Pärast mitut kuni 2,0 g / 1,0 g i.v. infusiooni iga 8 tunni järel kuni 10 päeva jooksul tseftolosaani/tasobaktaami plasmatasemed normaalse neerufunktsiooniga tervetel täiskasvanutel märkimisväärselt ei suurene. Tseftolosaani eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) annusest ei sõltu.

#### Eirirühmad

##### *Neerukahjustus*

Tseftolosaan/tasobaktaam ja tasobaktaami metaboliit M1 erituvad neerude kaudu.

Tseftolosaani annusega normaliseeritud geomeetriline keskmine AUC suurenes kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega täiskasvanutel vastavalt kuni 1,26-kordselt, 2,5-kordselt ja 5-kordselt võrreldes normaalse neerufunktsiooniga tervete täiskasvanutega. Tasobaktaami vastav annusega normaliseeritud geomeetriline keskmine AUC suurenes ligikaudu kuni 1,3-kordselt, 2-kordselt ja 4-kordselt. Normaalse neerufunktsiooniga sarnaste süsteemsete kontsentratsioonide alalhoidmiseks on vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanutel eemaldatakse ligikaudu kaks kolmandikku tseftolosaani/tasobaktaami manustatud annusest hemodialüüsiga. Soovitav annus hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanutel, kellel on kõhuõõne tüsistunud infektsioonid või kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh äge püelonefriit), on ühekordne küllastusannus 500 mg / 250 mg tseftolosaani/tasobaktaami ja seejärel tseftolosaani/tasobaktaami 100 mg / 50 mg säilitusannus, mida manustatakse iga 8 tunni järel raviperioodi ülejäänud osa jooksul. Soovitav annus hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanutel, kellel on haiglatekkene pneumoonia, sh ventilaatorpneumoonia, on ühekordne küllastusannus 1,5 g / 0,75 g tseftolosaani/tasobaktaami ja seejärel tseftolosaani/tasobaktaami 300 mg / 150 mg säilitusannus, mida manustatakse iga 8 tunni järel raviperioodi ülejäänud osa jooksul. Hemodialüüsi korral tuleb annus manustada kohe pärast dialüüsi lõpetamist (vt lõik 4.2).

##### *Suurenenud neerukliirens*

Pärast 2 g / 1 g tseftolosaani/tasobaktaami manustamist ühekordse 1-tunnise intravenoosse infusioonina kriitiliselt haigetele täiskasvanutele kreatiniini kliirensiga vähemalt 180 ml/min või rohkem (N=10) olid tseftolosaani ja tasobaktaami keskmised lõplikud poolväärtusajad vastavalt 2,6 tundi ja 1,5 tundi. Vaba tseftolosaani kontsentratsioonid plasmas olid suuremad kui 8 mikrogrammi/ml rohkem kui 70% 8-tunnisest ajaperioodist; vaba tasobaktaami kontsentratsioonid olid suuremad kui 1 mikrogrammi/ml rohkem kui 60% 8-tunnisest ajaperioodist. Suurenenud neerukliirensiga haiglatekkese pneumooniaga, sh ventilaatorpneumooniaga täiskasvanutel ei ole tseftolosaani/tasobaktaami annuse kohandamine vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Kuna tseftolosaan/tasobaktaam maksas metabolismi ei läbi, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt tseftolosaani/tasobaktaami süsteemset kliirensit. Maksakahjustusega patsientidel ei ole tseftolosaani/tasobaktaami annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

##### *Eakad*

Tseftolosaani/tasobaktaami populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ekspositsiooni osas vanusega seotud kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Tseftolosaani/tasobaktaami annuse kohandamine ainult vanuse põhjal ei ole vajalik.

### *Lapsed*

Soovitusi Zerbaxa annustamiseks kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega (sh põelonefriit) lastele vt lõik 4.2, tabel 2.

Tseftolosaani ja tasobaktaami farmakokineetikat lastel (alla 18-aastased) on hinnatud ühes I faasi uuringus (kinnitatud gramnegatiivse infektsiooni või selle kahtluse korral) ja kahes II faasi uuringus (kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide, sh põelonefriidi korral). Nende kolme uuringu andmed liideti ning koostati populatsiooni farmakokineetiline mudel, et hinnata individuaalseid tasakaalukontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$ -i väärtusi lastel, ning viidi läbi simulatsioonid, et hinnata FK/FD eesmärgi saavutamise tõenäosust (*probability of target attainment*, PTA).

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega või kuseteede tüsistunud infektsioonidega 2...<18-aastastel lastel olid tseftolosaani ja tasobaktaami individuaalsed tasakaalukontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$ -i väärtused üldiselt täiskasvanutega sarnased. Tseftolosaani ja tasobaktaami kasutamisega alla 2-aastastel lastel on olemas piiratud kogemus. Nende patsientide puhul põhinesid annustamisskeemi soovitusel simulatsioonidel, mis viidi läbi kasutades populatsiooni farmakokineetilisi mudeleid, ning alla 2-aastaste laste puhul ei ole oodata kliiniliselt olulisi erinevusi tasakaalukontsentratsiooni AUC ja  $C_{\max}$ -i väärtustes võrreldes vanemate laste ja täiskasvanutega.

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega või kuseteede tüsistunud infektsioonidega laste kohta, kelle eGFR on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole piisavalt kliinilisi farmakokineetilisi andmeid annustamisskeemi soovitamiseks.

### *Sugu*

Tseftolosaani/tasobaktaami populatsiooni farmakokineetilises analüüsis tseftolosaani ja tasobaktaami AUC-s kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Soost lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Rahvus*

Tseftolosaani/tasobaktaami populatsiooni farmakokineetilises analüüsis tseftolosaani/tasobaktaami AUC-s europiidest rassist ja teistest etnilistest rühmadest uuringus osalejate vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Rassist lähtuvalt annuse kohandamine ei ole vajalik.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud täiskasvanud ja noorloomadel ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole tseftolosaani/tasobaktaamiga läbi viidud.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes kliinilistele raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised: tseftolosaani annuste 300 ja 1000 mg/kg ööpäevas manustamist emastele rottidele tiinuse ja imetamise ajal seostati auditoorselt esilekutsutud ehmatusrefleksi vähenemisega isastel järglastel 60. sünnijärgsel päeval. Rottidele annuse 300 mg/kg ööpäevas manustamist seostati tseftolosaani plasmakontsentratsiooni (AUC) väärtusega, mis oli väiksem kui tseftolosaani plasma AUC väärtus inimese maksimaalse soovitatava annuse (2 g iga 8 tunni järel) korral.

Pärast tasobaktaami intraperitoneaalset manustamist rottidele tekkisid samaaegselt emasloomal avalduva toksilisusega peri-/postnataalse arengu häired (järglaste kehakaalu vähenemine, surnult sündinute arvu kasv, järglaste suremuse kasv).

### Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et üks toimeainetest, tseftolosaan, võib kujutada ohtu pinnavee organismidele (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Arginiin  
Veevaba sidrunhape

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril või 4 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Ravim on valgustundlik ning seda tuleb kaitsta valguse eest, kui seda ei säilitata originaalpakendis.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20 ml viaal (I tüüpi läbipaistev klaas) punnkorgi (bromobutüülkummist) ja eemaldatava kattega.

Pakendis on 10 viaali.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist meetodit.

#### Annuste ettevalmistamine

Infusioonilahuse kontsentradi pulber lahustatakse igas viaalis 10 ml süsteveega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega viaali kohta; pärast lahuse valmistamist tuleb pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult loksutada. Lõplik maht on ligikaudu 11,4 ml viaali kohta. Saadav kontsentratsioon on ligikaudu 132 mg/ml (88 mg/ml tseftolosaani ja 44 mg/ml tasobaktaami) viaali kohta.

ETTEVAATUST: LAHUSTATUD LAHUS EI OLE ETTE NÄHTUD OTSESEKS SÜSTIMISEKS.

Zerbaxa infusioonilahus on selge ja värvitu kuni kollakas lahus.

Värvuse varieerumine selles vahemikus ravimi tugevust ei mõjuta.

Vt lõigust 4.2 Zerbaxa soovitatavaid annustamisskeeme vastavalt näidustusele ja neerufunktsioonile. Alljärgnevalt on kirjeldatud iga annuse ettevalmistamist.

Juhised täiskasvanute annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS:

2 g tseftolosaani / 1 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata kahest viaalist kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml viaali kohta) süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

1,5 g tseftolosaani / 0,75 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata ühest viaalist kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml viaali kohta) ja teisest viaalist 5,7 ml lahustatud sisu süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaalist kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml) süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

500 mg tseftolosaani/ 250 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 5,7 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

300 mg tseftolosaani/ 150 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 3,5 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

250 mg tseftolosaani / 125 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 2,9 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

100 mg tseftolosaani / 50 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 1,2 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

Juhised laste annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS:

MÄRKUS. Järgmine protseduur kirjeldab sammhaaval, kuidas valmistada ette 100 ml põhilahust lõpliku kontsentratsiooniga 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami. Selle põhilahuse lapsele manustatav maht põhineb sobival annusel, mis arvutatakse patsiendi kehakaalu alusel (vt lõik 4.2). Järgnevalt on neid samme ja arvutusi kirjeldatud täpsemalt.

1. Põhilahuse (100 ml, 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami) ettevalmistamine: tõmmake süstlaga viaalist välja kogu manustamiskõlblikuks muudetud sisu (ligikaudu 11,4 ml) ja lisage see infusioonikotti, mis sisaldab 89 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.
2. Vajaliku koguse põhilahuse ettevalmistamine infusiooniks:
  - a. Arvutage välja Zerbaxa õige kogus (mg), mis tuleb manustada lapsele, et ta saaks vajaliku annuse. 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami põhilahuse õige manustatava mahu saate arvutada milligrammides antud annuse järgi. Kontrollige allpool tabelist 5 arvutuse õigsust. Pange tähele, et tabelis EI ole kõiki võimalikke



arvutatavaid annuseid, kuid selle alusel saab ligikaudselt hinnata sobivat mahtu, et kontrollida arvutuse õigsust.

- b. Kandke õigesti arvutatud põhilahuse maht üle piisava suurusega infusioonikotti või infusioonisüstlasse. Tabelis 5 esitatud väärtused on ligikaudsed ning võimalik, et väiksemate mahtude korral tuleb kogust ümardada õige suurusega süstlal oleva lähima märgistuseni.

**Tabel 5. Zerbaxa ettevalmistamine lastele (alates sünnist\* kuni vanuseni alla 18 aasta), kasutades 100 ml põhilahust kontsentratsiooniga 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami**

| Zerbaxa annus (mg/kg)                            | Kehakaal (kg) | Tseftolosaani välja arvutatud kogus (mg) | Tasobaktaami välja arvutatud kogus (mg) | Patsiendile manustatav põhilahuse maht (ml) |
|--------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| 20 mg/kg tseftolosaani / 10 mg/kg tasobaktaami** | 50 ja rohkem  | 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                                           |

\*Määratletud kui gestatsioonivanus > 32 nädalat ja  $\geq 7$  päeva pärast sündi.

\*\*Lastel kehakaaluga > 50 kg ja eGFR väärtusega > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ei tohi ületada maksimaalset annust 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami.

Üks toimeainetest, tseftolosaan, võib põhjustada kahjulikke toimeid, kui see jõuab vesikeskkonda (vt lõik 5.3). Ärge visake kasutamata ravimpreparaate ega jäätmematerjali kanalisatsiooni. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1032/001

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2015  
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. aprill 2020

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber  
tseftolosaan/tasobaktaam

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab tseftolosaansulfaati koguses, mis vastab 1 g tseftolosaanile ja naatriumtasobaktaami koguses, mis vastab 0,5 g tasobaktaamile.

**3. ABIAINED**

Naatriumkloriid, arginiin, veevaba sidrunhape

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentradi pulber  
10 viaali

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1032/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g kontsentradi pulber  
tseftolosaan/tasobaktaam

**2. MANUSTAMISVIIS**

i.v. kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Zerbaxa 1 g / 0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber** tseftolosaan/tasobaktaam

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Zerbaxa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zerbaxa kasutamist
3. Kuidas Zerbaxat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zerbaxat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Zerbaxa ja milleks seda kasutatakse**

Zerbaxa on ravim, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete nakkuste ravis. See sisaldab kaht toimeainet:

- tseftolosaani, antibiootikumi, mis kuulub tsefalosporiinide rühma ja hävitab teatud liiki baktereid, mis võivad nakkust põhjustada;
- tasobaktaami, mis blokeerib teatud ensüümide, beetalaktamaaside toime. Need ensüümid muudavad bakterid tseftolosaani suhtes vastupidavaks, lagundades antibiootikumi enne, kui see toimida jõuab. Beetalaktamaaside toimet blokeerides muudab tasobaktaam tseftolosaani bakterite hävitamisel tõhusamaks.

Zerbaxat kasutatakse kõigis vanuserühmades kõhuõõne ning neerude ja kuseteede tüsistunud infektsioonide raviks.

Zerbaxat kasutatakse täiskasvanutel ka kopsuinfektsiooni (mida nimetatakse kopsupõletikuks ehk pneumooniaks) raviks.

#### **2. Mida on vaja teada enne Zerbaxa kasutamist**

##### **Zerbaxat ei tohi kasutada**

- kui olete tseftolosaani, tasobaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline ravimite suhtes, mida nimetatakse „tsefalosporiinideks”;
- kui teil on esinenud tõsine allergiline reaktsioon (nt tõsine nahaketendus; näo, käte, jalgade, huulte, keele või kõri turse või neelamis- või hingamisraskus) teatud muude antibiootikumide suhtes (nt penitsilliinid või karbapeneemid).

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Zerbaxa kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga kui teil on teadaolev või varem esinenud allergia tsefalosporiinide, penitsilliinide või muude antibiootikumide suhtes.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga kui teil tekib Zerbaxa kasutamisel kõhulahtisus.

Zerbaxa ravi ajal või selle järgselt võib teil tekkida infektsioon, mis on põhjustatud bakteritest, mis ei ole Zerbaxa suhtes tundlikud või on tekitatud seene poolt. Õelge oma arstile, kui arvate, et teil võib olla teine infektsioon.

Zerbaxa ravi põhjustab mõnikord antikehade teket, mis reageerivad teie punaste verelibledega. Kui teile öeldakse, et teie vereanalüüs (nimetatakse Coombsi test) on ebanormaalne, öelge oma arstile, et te saate või olete hiljuti saanud Zerbaxat.

### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel kopsupõletiku raviks, sest kasutamise kohta selle infektsiooni raviks selles vanuserühmas ei ole piisavalt teavet.

### **Muud ravimid ja Zerbaxa**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatavatel ravimitel võib tekkida tseftolosaani ja tasobaktaamiga koostoimeid. Need on:

- probenetsiid (podagraravim). See võib pikendada tasobaktaami kehast väljumise aega.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui olete rase või imetate või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst annab nõu, kas te peaksite saama raseduse ajal Zerbaxat.

Kui te imetate, annab teie arst nõu, kas peate imetamise lõpetama või katkestama või vältima ravi Zerbaxaga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Zerbaxa võib põhjustada pearinglust, mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Zerbaxa sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 230 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 11,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. 10 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega (füsioloogiline lahus) manustamiskõlblikuks muudetud viaal sisaldab 265 mg naatriumi ühes viaalis. See on võrdne 13,3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Zerbaxat võtta**

Arst või muu meditsiinitöötaja manustab teile seda ravimit infusioonina (tilgutiga) ühte teie veenidest ühe tunni jooksul. Teile manustatav ravimiannus sõltub sellest, kas teil on või ei ole neeruhäireid.

Annus sõltub teie infektsiooni tüübist, infektsiooni asukohast teie kehas ning sellest, kui tõsine see infektsioon on. Teie arst otsustab, milline on teile vajalik annus.

### **Kasutamine täiskasvanutel**

Zerbaxa soovitatav annus on 1 g tseftolosaani ja 0,5 g tasobaktaami või 2 g tseftolosaani ja 1 g tasobaktaami iga 8 tunni järel, mis manustatakse teile veeni (otse vereringesse).

Ravi Zerbaxaga kestab üldjuhul 4 kuni 14 päeva olenevalt infektsiooni raskusest ja kohast ning teie organismi ravivastusest.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Zerbaxa soovitatav annus on 20 mg/kg tseftolosaani ja 10 mg/kg tasobaktaami iga 8 tunni järel, mis manustatakse teile veeni (otse vereringesse). Annus ei tohi ületada 1 g tseftolosaani ja 0,5 g tasobaktaami.

Ravi Zerbaxaga kestab üldjuhul 5 kuni 14 päeva sõltuvalt infektsiooni raskusest ja asukohast ning teie organismi ravivastusest.

### Neeruhäiretega patsiendid

Teie arstil võib osutada vajalikuks vähendada Zerbaxa annust või otsustada, kui sageli Zerbaxat teile manustatakse. Arst võib määrata teile ka raviannuse õigsuse kontrollimiseks vereanalüüse, eriti selle ravimi pikaajalisel kasutamisel.

### **Kui te kasutate Zerbaxat rohkem, kui ette nähtud**

Kuna seda ravimit manustab teile arst või mõni muu tervishoiutöötaja, on teile liiga suure annuse Zerbaxa manustamine väga ebatõenäoline. Kui teil siiski on selles osas kahtlusi, pöörduge kohe oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.

### **Kui te lõpetate Zerbaxa kasutamise**

Kui arvate, et teile ei ole Zerbaxa annust manustatud, öelge seda kohe oma arstile või muule tervishoiutöötajale.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Öelge oma arstile kohe, kui teil ilmnevad need sümptomid, kuna te võite vajada kiiret arstiabi:**

- äkki tekkiv huulte, näo, kõri või keele turse, tõsine lööve ja neelamis- või hingamisprobleemid. Need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid ja võivad olla eluohtlikud.
- Zerbaxa ravi ajal või selle järgselt tekkiv kõhulahtisus, mis muutub tõsiseks või ei möödu või väljaheide, mis sisaldab verd või lima. Sellisel juhul ei tohi te võtta ravimeid, mis peatavad või aeglustavad soolesisu liikumist.

### Kõhuõõne, neerude ja kuseteede tüsistunud infektsioonide ravi saavad täiskasvanud

**Sageli** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

Peavalu, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, maksaensüümide taseme tõus (vereanalüüsis), lööve, palavik (kõrge kehatemperatuur), vererõhulangus, vere kaaliumisisalduse langus (vereanalüüsis), teatud vererakkude ehk vereliistakute (trombotsüütide) arvu suurenemine, pearinglus, ärevus, magamiskõhavad, infusioonikoha reaktsioonid

**Aeg-ajalt** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

Bakterist *C. difficile* põhjustatud jämesoolepõletik, maopõletik, kõhupuhitus, seedehäire, liigsed gaasid maos või sooltes, soolte ummistus, põrmseeninfektsioon suus (soor), naiste suguelundite põrmseeninfektsioon, kuseteede seeninfektsioon, suhkru (glükoosi) taseme tõus veres (vereanalüüsis), magneesiumi taseme langus (vereanalüüsis), fosfaadi taseme langus (vereanalüüsis), isheemiline insult (aju verevarustuse vähenemisest põhjustatud insult), veeniärritus või -põletik süstekohal, veenitromboos (verehüüve veenis), madal punavereliblede tase, kodade virvendusarütmia (kiired või ebaregulaarsed südamelöögid), kiirenenud südame löögisagedus, stenokardia (valu või pigistustunne rinnus, surve- või raskustunne rinnus), sügelev lööve või naha turse, nõgestõbi, positiivne Coombsi test (vereanalüüs, mis näitab, kas teil on antikehasid, mis võivad võidelda teie punaste vereliblede vastu), neeruprobleemid, neeruhaigus, hingeldus

### Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati kõhuõõne ning neerude ja kuseteede tüsistunud infektsioonide ravi saavatel lastel ja noorukitel

**Sageli** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

Suurenenud söögiisu, vere valgelistumise väike arv, maitsetundlikkuse muutus

Kopsupõletikuks ehk pneumooniaks nimetatava kopsuinfektsiooni ravi saavad täiskasvanud

**Sageli** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

*C. difficile* bakteri infektsiooni poolt põhjustatud jämesoole põletik, kõhulahtisus, oksendamine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vereanalüüsides)

**Aeg-ajalt** esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

*C. difficile* bakteri infektsioon, positiivne *C. difficile* test (rooja analüüsist), positiivne Coombsi test (vereanalüüs, mis näitab, kas teil on antikehasid, mis võivad võidelda teie punaste vereliblede vastu)

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Zerbaxat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Zerbaxa sisaldab

- Toimeained on tseftolosaan ja tasobaktaam.
- Üks viaal sisaldab tseftolosaansulfaati koguses, mis vastab 1 g tseftolosaanile ja naatriumtasobaktaami koguses, mis vastab 0,5 g tasobaktaamile. Annuste jaoks, mis on suuremad kui 1 g tseftolosaani ja 0,5 g tasobaktaami, kasutatakse kahte viaali.
- Teised koostisained on naatriumkloriid, arginiin ja veevaba sidrunhape.

### Kuidas Zerbaxa välja näeb ja pakendi sisu

Zerbaxa on valge kuni kollakas infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber), mida tarnitakse viaalis.

Zerbaxa on saadaval pakendites, milles on I tüüpi klaasist läbipaistev 20 ml viaal punnkorgi (bromobutüülkummist) ja eemaldatava kattega.

Pakendis on 10 viaali.

### Müügiloa hoidja

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.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@msd.com

**France**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
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  
medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@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 67025300  
dpoc.latvia@msd.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 1 520 4201  
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)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahuste ettevalmistamine

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptilist meetodit.

Annuste ettevalmistamine

Infusioonilahuse kontsentradi pulber lahustatakse igas viaalis 10 ml süsteveega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega viaali kohta; pärast lahuse valmistamist tuleb pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult loksutada. Lõplik maht on ligikaudu 11,4 ml viaali kohta. Saadav kontsentratsioon on ligikaudu 132 mg/ml (88 mg/ml tseftolosaani ja 44 mg/ml tasobaktaami) viaali kohta.



ETTEVAATUST! LAHUSTATUD LAHUS EI OLE ETTE NÄHTUD OTSESEKS SÜSTIMISEKS.

Zerbaxa infusioonilahus on selge ja värvitu kuni kollakas lahus.

Värvuse varieerumine selles vahemikus ravimi tugevust ei mõjuta.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril või 4 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Ravim on valgustundlik ning seda tuleb kaitsta valguse eest, kui seda ei säilitata originaalpakendis.

Vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2 Zerbaxa soovitatavaid annustamisskeeme vastavalt näidustusele ja neerufunktsioonile. Alljärgnevalt on kirjeldatud iga annuse ettevalmistamist.

#### Juhised täiskasvanute annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS:

2 g tseftolosaani / 1 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata kahest viaalist kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml viaali kohta) süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

1,5 g tseftolosaani / 0,75 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata ühest viaalist kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml viaali kohta) ja teisest viaalist 5,7 ml lahustatud sisu süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali kogu lahustatud sisu (ligikaudu 11,4 ml) süstla abil välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

500 mg tseftolosaani / 250 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 5,7 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

300 mg tseftolosaani / 150 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 3,5 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

250 mg tseftolosaani / 125 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 2,9 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

100 mg tseftolosaani / 50 mg tasobaktaami annuse ettevalmistamiseks: tõmmata viaali lahustatud sisust 1,2 ml välja ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab 100 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.

#### Juhised laste annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS:

MÄRKUS. Järgmine protseduur kirjeldab sammhaaval, kuidas valmistada ette 100 ml põhilahust lõpliku kontsentratsiooniga 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami. Selle põhilahuse lapsele manustatav maht põhineb sobival annusel, mis arvutatakse patsiendi kehakaalu alusel (vt ravimi omaduste kokkuvõtte, lõik 4.2). Järgnevalt on neid samme ja arvutusi kirjeldatud täpsemalt.

1. Põhilahuse (100 ml, 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami) ettevalmistamine: tõmmake süstlaga viaalist välja kogu manustamiskõlblikuks muudetud sisu (ligikaudu 11,4 ml) ja lisage see infusioonikotti, mis sisaldab 89 ml 0,9% naatriumkloriidi süstelahust (füsioloogiline lahus) või 5% glükoosi süstelahust.
2. Vajaliku koguse põhilahuse ettevalmistamine infusiooniks:

- a. Arvutage välja Zerbaxa õige kogus (mg), mis tuleb manustada lapsele, et ta saaks vajaliku annuse. 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami põhilahuse õige manustatava mahu saate arvutada milligrammides antud annuse järgi. Kontrollige allpool tabelist 1 arvutuse õigsust. Pange tähele, et tabelis EI ole kõiki võimalikke arvutatavaid annuseid, kuid selle alusel saab ligikaudselt hinnata sobivat mahtu, et kontrollida arvutuse õigsust.
- b. Kandke õigesti arvutatud põhilahuse maht üle piisava suurusega infusioonikotti või infusioonisüstlasse. Tabelis 1 esitatud väärtused on ligikaudsed ning võimalik, et väiksemate mahtude korral tuleb kogust ümardada õige suurusega süstlal oleva lähima märgistuseni.

**Tabel 1. Zerbaxa ettevalmistamine lastele (alates sünnist\* kuni vanuseni alla 18 aasta), kasutades 100 ml põhilahust kontsentratsiooniga 10 mg/ml tseftolosaani / 5 mg/ml tasobaktaami**

| Zerbaxa annus (mg/kg)                            | Kehakaal (kg) | Tseftolosaani välja arvutatud kogus (mg) | Tasobaktaami välja arvutatud kogus (mg) | Patsiendile manustatav põhilahuse maht (ml) |
|--------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| 20 mg/kg tseftolosaani / 10 mg/kg tasobaktaami** | 50 ja rohkem  | 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                                           |

\*Määratletud kui gestatsioonivanus > 32 nädalat ja  $\geq 7$  päeva pärast sündi.

\*\*Lastel kehakaaluga > 50 kg ja eGFR väärtusega > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ei tohi ületada maksimaalset annust 1 g tseftolosaani / 0,5 g tasobaktaami.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

**Üks toimeainetest, tseftolosaan, võib põhjustada kahjulikke toimeid, kui see satub vesikeskkonda. Ärge visake kasutamata ravimpreparaate ega jäätmematerjali kanalisatsiooni. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.**