

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zerbaxa 1 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur ceftólózansúlfat sem jafngildir 1 g af ceftólózani og tazóbactamnatríum sem jafngildir 0,5 g af tazóbactami.

Eftir blöndun með 10 ml af þynningarlausn er heildarrúmmál lausnarinnar í hettuglasinu 11,4 ml, sem inniheldur 88 mg/ml af ceftólózani og 44 mg/ml af tazóbactami.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 10 mmól (230 mg) af natríum.

Þegar búið er að leysa stofninn upp með 10 ml natríumklóríð 0,9% mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar, inniheldur hettuglasið 11,5 mmól (265 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (stofn fyrir þykkni).

Hvítt til gulleitt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zerbaxa er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.2 og 5.1):

- Flóknum sýkingum í kviðarholi (sjá kafla 4.4).
- Bráðri nýrna- og skjóðubólgu.
- Flóknum þvagfærasýkingum (sjá kafla 4.4).

Zerbaxa er einnig ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingu hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára eða eldri) (sjá kafla 5.1):

- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu.

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlögð skömmtun í bláæð fyrir fullorðna sjúklinga með kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín er sýnd eftir tegund sýkingar (í töflu 1).

Tafla 1: Skammtur af Zerbaxa í bláæð eftir tegund sýkingar hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með kreatínínúthreinsun* > 50 ml/mín.

Tegund sýkingar	Skammtur	Tíðni	Innrennslistími	Lengd meðferðar
Flóknar sýkingar í kviðarholi**	1 g ceftólózan / 0,5 g tazóbactam	Á 8 klst. fresti	1 klst.	4-14 dagar
Flóknar þvagfærasýkingar. Bráð nýrna- og skjóðubólga	1 g ceftólózan / 0,5 g tazóbactam	Á 8 klst. fresti	1 klst.	7 dagar
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvéla-tengd lungnabólga***	2 g ceftólózan / 1 g tazóbactam	Á 8 klst. fresti	1 klst.	8-14 dagar

*Kreatínínúthreinsun áætluð út frá Cockcroft-Gault formúlunni.

**Til notkunar í samsettri meðferð með metrónídazóli þegar grunur leikur á að um loftfælna sjúkdómsvalda sé að ræða.

***Til notkunar í samsettri meðferð með sýklalyfjum sem eru virk gegn Gram-jákvæðum sjúkdómsvöldum þegar vitað er eða grunur er um að þeir eigi þátt í sýkingunni.

Ráðlögð skammtaáætlun í bláæð fyrir börn með áætlaðan gaukslíunarhraða (eGFR) > 50 ml/mín./1,73 m² er skráð eftir tegund sýkingar í töflu 2.

Tafla 2: Skammtur Zerbaxa í bláæð eftir tegund sýkingar hjá börnum (frá fæðingu* til yngri en 18 ára) með eGFR > 50 ml/mín./1,73 m²**

Tegund sýkingar	Skammtur	Tíðni	Innrennslistími	Lengd meðferðar
Flóknar sýkingar í kviðarholi***	20 mg/kg af ceftólózani / 10 mg/kg af tazóbactami, allt að hámarksskammti sem nemur 1 g af ceftólózani / 0,5 g af tazóbactami****	Á 8 klst. fresti	1 klst.	5-14 dagar*****
Flóknar þvagfærasýkingar. Bráð nýrna- og skjóðubólga	20 mg/kg af ceftólózani / 10 mg/kg af tazóbactami, allt að hámarksskammti sem nemur 1 g af ceftólózani / 0,5 g af tazóbactami****	Á 8 klst. fresti	1 klst.	7-14 dagar*****

*Skilgreint sem > 32 vikna meðgöngualdur og ≥ 7 dögum eftir fæðingu.

**eGFR metið með Bedside Schwartz jöfnu.

***Til notkunar samhliða metrónídazóli þegar grunur leikur á að um loftfirrt sýkla sé að ræða.

****Börn sem vega > 50 kg eiga ekki að fá meira en hámarksskammt sem nemur 1 g af ceftólózani / 0,5 g af tazóbactami.

*****Heildarlengd meðferðar getur falið í sér Zerbaxa í bláæð og síðan viðeigandi meðferð til inntöku í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin skammtaæðlög er nauðsynleg fyrir aldraða eingöngu á grundvelli aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín.) er skammtaæðlög ekki nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun, skal aðlaga skammtinn eins og tilgreint er í töflu 3 (sjá kafla 5.1 og 6.6).

Tafla 3: Ráðlögð skammtaáætlun fyrir Zerbaxa í bláæð hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára eða eldri) með kreatínínúthreinsun* ≤ 50 ml/mín.

Áætluð kreatínínúthreinsun (ml/mín.)*	Flóknar sýkingar í kviðarholi, flóknar þvagfærasýkingar og bráð nýrna- og skjóðubólga**	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga**
30 til 50	500 mg ceftólózan / 250 mg tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti	1 g ceftólózan / 0,5 g tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti
15 til 29	250 mg ceftólózan / 125 mg tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti	500 mg ceftólózan / 250 mg tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti
Nýrnasjúkdómur á lokastigi, sjúklingur í blóðskilun	Stökum hleðsluskammti, 500 mg ceftólózan / 250 mg tazóbactam, er fylgt eftir með 100 mg ceftólózan / 50 mg tazóbactam viðhaldsskammti eftir 8 klst., sem síðan er gefinn á 8 klst. fresti það sem eftir er af meðferðartímanum (á blóðskilunardögum skal gefa skammtinn eins fljótt og unnt er eftir að blóðskilun er lokið)	Stökum hleðsluskammti, 1,5 g ceftólózan / 0,75 g tazóbactam, er fylgt eftir með 300 mg ceftólózan / 150 mg tazóbactam viðhaldsskammti eftir 8 klst., sem síðan er gefinn á 8 klst. fresti það sem eftir er af meðferðartímanum (á blóðskilunardögum skal gefa skammtinn eins fljótt og unnt er eftir að blóðskilun er lokið)

*Kreatínínúthreinsun áætluð út frá Cockcroft-Gault formúlunni.

**Allir skammtar af Zerbaxa eru gefnir í bláæð á 1 klst. og eru ráðlagðir fyrir báðar ábendingarnar. Lengd meðferðar á að vera í samræmi við leiðbeiningarnar í töflu 1.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaáætlun fyrir börn með í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \leq 50$ ml/mín./1,73 m²) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaáðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ceftólózans/tazóbactams hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára til meðferðar við lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu.

Lyfjagjöf

Zerbaxa á að gefa með innrennsli í bláæð á 1 klst., það á við um alla skammta.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá kafla 6.2 varðandi ósamrýmanleika.

Sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- Ofnæmi fyrir sýklalyfjum úr cefalósporín flokknum;

- Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmisviðbrögð, veruleg húðviðbrögð) fyrir einhverjum öðrum lyfjum í beta-laktam sýklalyfjaflokknum (t.d. penicillínum eða karbapenemum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) eru möguleg (sjá kafla 4.3 og 4.8). Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með ceftólózani/tazóbactami stendur á að hætta notkun lyfsins og gera viðeigandi ráðstafanir.

Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir cefalósporínum, penicillíni eða öðrum beta-laktam sýklalyfjum gætu líka verið með ofnæmi fyrir ceftólózani/tazóbactami.

Ceftólózan/tazóbactam má ekki gefa sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir ceftólózani, tazóbactami eða cefalósporínum (sjá kafla 4.3).

Ceftólózan/tazóbactam má ekki nota fyrir sjúklinga með alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmisviðbrögð, veruleg húðviðbrögð) fyrir einhverjum öðrum lyfjum í beta-laktam sýklalyfjaflokknum (t.d. penicillínum eða karbapenemum) (sjá kafla 4.3).

Ceftólózan/tazóbactam skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um aðrar tegundir ofnæmis fyrir penicillíni eða öðrum beta-laktam sýklalyfjum.

Áhrif á nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið ceftólózan/tazóbactam.

Skert nýrnastarfsemi

Skammta ceftólózans/tazóbactams á að aðlaga í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, töflu 3).

Í klínískum rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi og flóknum þvagfærasýkingum þ.m.t. bráðri nýrna- og skjóðubólgu var verkun ceftólózans/tazóbactams minni hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi samanborið við þá sem voru með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi við upphaf.

Fylgjast á reglulega með sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi við upphaf með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur og aðlaga á skammt ceftólózans/tazóbactams eftir þörfum.

Takmarkanir á klínískum upplýsingum

Ónæmisbældir sjúklingar, sjúklingar með verulega dauftykningafæð og sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Í rannsókn á fullorðnum sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi var algengasta sjúkdómsgreiningin sprunginn botnlangi eða ígerð við botnlanga (420/970 [43,3%] sjúklingum), 137/420 (32,6%) þessara sjúklinga voru með dreifða lífhimnubólgu við upphaf meðferðar. Um það bil 82% sjúklinga í rannsókninni var með APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) skor < 10 og 2,3% sjúklinga voru með blóðsýkingu við upphaf meðferðar. Tíðni klínískrar lækningar fyrir ceftólózans/tazóbactams hjá matshæfum sjúklingum var 95,9% hjá 293 sjúklingum yngri en 65 ára og 87,8% hjá 82 sjúklingum 65 ára og eldri.

Flóknar þvagfærasýkingar

Klínískar upplýsingar um verkun og öryggi hjá fullorðnum sjúklingum með flóknar sýkingar í neðri hluta þvagfæra eru takmarkaðar. Í slembaðri rannsókn með virkum samanburði voru 18,2% (126/693) af ME þýðinu (microbiologically evaluable; sem hægt var að leggja örverufræðilegt mat hjá) með flóknar sýkingar í neðri hluta þvagfæra, þ.m.t. 60/126 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með ceftólózani/tazóbactami. Einn af sjúklingunum 60 var með blóðsýkingu við upphaf.

Niðurgangur tengdur *Clostridioides difficile*

Tilkynnt hefur verið um sýklalyfja-tengda ristilbólgu og sýndarhimmuristilbólgu við notkun ceftólózans/tazóbactams (sjá kafla 4.8). Þessar tegundir sýkinga geta verið misalvarlegar, allt frá vægum upp í lífshættulegar. Því er mikilvægt að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá niðurgang við eða eftir gjöf ceftólózans/tazóbactams. Í slíkum tilvikum skal íhuga að hætta meðferð með ceftólózani/tazóbactami og veita stuðningsmeðferð ásamt því að hefja sérstaka meðferð við *Clostridioides difficile*.

Ónæmar örverur

Notkun ceftólózans/tazóbactams getur ýtt undir ofvöxt ónæmra örvera. Ef ofanísýking kemur fyrir meðan á meðferð stendur á að grípa til viðeigandi ráðstafana.

Ceftólózan/tazóbactam er ekki virkt gegn bakteríum sem framleiða beta-laktamasa ensím sem geta brotið niður ceftólózan en eru ekki hömluð af tazóbactam hlutanum, (sjá kafla 5.1).

Beint andglóbúlín próf (Coombs próf) mótefnavending og möguleg hætta á blóðlýsublóðleysi

Jákvætt beint andglóbúlín próf getur komið fram meðan á meðferð með ceftólózan/tazóbactam stendur (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum voru engin merki um blóðlýsu hjá sjúklingum sem jákvætt beint andglóbúlín próf kom fram hjá meðan á meðferð stóð.

Natríum innihald

Ceftólózan/tazóbactam inniheldur 230 mg natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 11,5% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO). Hettuglas sem búið er að blanda í 10 ml af 0,9% natríumklóríði (venjulegri saltvatnslausn) til inndælingar inniheldur 265 mg natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 13,3% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er gert ráð fyrir neinum marktækum milliverkunum milli ceftólózans/tazóbactam og hvarfefna, hemla og hvata cýtókróms P450 ensíma (CYP) samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

In vitro rannsóknir sýndu fram á að ceftólózan, tazóbactam og M1 umbrotsefni tazóbactams hömluðu ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 og örvuðu ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 við lækningalega plasmabéttni.

Ceftólózan og tazóbactam voru ekki hvarfefni fyrir P-gp eða BCRP og tazóbactam var ekki hvarfefni fyrir OCT2 *in vitro* við lækningalega plasmabéttni. *In vitro* upplýsingar benda til þess ceftólózan hamli ekki P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2-K *in vitro* við lækningalega plasmabéttni. *In vitro* upplýsingar benda til þess að hvorki tazóbactam né M1 umbrotsefni tazóbactams hamli P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 eða BSEP flutningspróteinum við lækningalega plasmabéttni.

Tazóbactam er hvarfefni fyrir OAT1 og OAT3. *In vitro* hamlaði tazóbactam OAT1 og OAT3 flutningspróteinum manna með IC₅₀ gildunum 118 og 147 mÍkróg/ml, í þeirri röð. Samhliða gjöf ceftólózans/tazóbactams og OAT1 og OAT3 hvarfefna fúrósemíðs í klínískri rannsókn leiddi ekki til

marktækrar aukningar á útsetningu fyrir fúrósemíði í plasma (margfeldis meðaltal var 0,83 fyrir C_{max} og 0,87 fyrir AUC). Hins vegar geta virk efni sem hamla OAT1 eða OAT3 (t.d. próbenesíð) aukið plasmabéttni tazóbactams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ceftólózans/tazóbactams á meðgöngu. Tazóbactam fer yfir fylgju. Ekki er þekkt hvort ceftólózan fer yfir fylgju.

Dýrarannsóknir á tazóbactami hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3) án vísbendinga um vansköpun. Rannsóknir með ceftólózani á músum og rottum sýndu ekki fram á eitúrahrif á æxlun eða vansköpunarvaldandi áhrif. Ceftólózan sem gefið var rottum á meðgöngu og við brjóstgjöf tengdist minnkuðu viðbragði við óvæntu hljóði (auditory startle response) eftir fæðingu (post natal day (PND)) 60 karlkyns unga (sjá kafla 5.3).

Zerbaxa ætti aðeins að nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir þunguðu konuna og fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ceftólózan og tazóbactam skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Zerbaxa.

Frjósemi

Áhrif ceftólózans og tazóbactams á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Rannsóknir á frjósemi hjá rottum sýndu engin áhrif á frjósemi og mökun eftir gjöf tazóbactams í kviðarhol eða gjöf ceftólózans í bláæð (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zerbaxa getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fram eftir gjöf Zerbaxa (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Zerbaxa var metið í 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með virku samanburðarlyfi, á flóknum kviðarholssýkingum og flóknum þvagfærasýkingum (þ.m.t. nýrna- og skjóðubólgu) hjá fullorðnum sjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 3\%$ í samantektargreiningu á 3. stigs rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi og flóknum þvagfærasýkingum þ.m.t. bráðri nýrna- og skjóðubólgu) sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa voru ógleði, höfuðverkur, hægðatregða, niðurgangur og sótthiti og voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar.

Zerbaxa var metið í 3. stigs klínískum rannsóknum með virkum samanburði á fullorðnum sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$ í 3. stigs rannsókn á lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga) sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa voru

niðurgangur, hækkun á alanín amínótransferasa og aspartat amínótransferasa og þær voru yfirleitt vægar eða meðalalvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið greindar í klínískum rannsóknum á Zerbaxa hjá fullorðnum. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum (MedDRA flokkun) og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) (sjá töflu 4).

Tafla 4. Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á ceftólózani/tazóbactami hjá fullorðnum

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> ²	Hvítsveppasýking þ.m.t. í munnkoki og sköpum og leggöngum ¹ , ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , sveppasýking í þvaggfærum ¹ , sýking af völdum <i>Clostridioides difficile</i> ²
Blóð og eitlar	Blóðflagnafjölgun ¹	Blóðleysi ¹
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun ¹	Blóðsykurshækkun ¹ , blóðmagnesiumlækkun ¹ , blóðfosfatlækkun ¹
Geðræn vandamál	Svefnleysi ¹ , kvíði ¹	
Taugakerfi	Höfuðverkur ¹ , sundl ¹	Blóðþurrðarslag ¹
Hjarta		Gáttatíf ¹ , hraðtaktur ¹ , hjartaöng ¹
Æðar	Lágþrýstingur ¹	Bláæðabólga ¹ , bláæðasegamyndun ¹
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði ¹
Meltingarfæri	Ógleði ¹ , niðurgangur ³ , hægðatregða ¹ , uppköst ³ , kviðverkur ¹	Magabólga ¹ , þaninn kviður ¹ , meltingartruflanir ¹ , vindgangur ¹ , þarmalömun ¹
Húð og undirhúð	Útbrot ¹	Ofsakláði ¹
Nýru og þvaggfæri		Skert nýrnastarfsemi ¹ , nýrnabilun ¹
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti ¹ , viðbrögð á innrennslisstað ¹	
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á alanín amínótransferasa ³ , hækkun á aspartat amínótransferasa ³ , hækkun transamínasa ² , óeðlileg lifrarpróf ² , hækkun alkalísks fosfatasa í blóði ² , hækkun gamma-glútamýl transferasa ²	Jákvætt Coombs próf ³ , hækkun gamma-glútamýl transpeptidasa (GGT) í sermi ¹ , hækkun alkalísks fosfatasa í sermi ¹ , jákvætt <i>Clostridioides</i> próf ²

¹ Sértekið fyrir flóknar sýkingar í kviðarholi, flóknar þvaggfærasýkingar þ.m.t. bráða nýrna- og skjóðubólgu við meðferð með Zerbaxa (1 g / 0,5 g í bláæð á 8 klst. fresti) í allt að 14 daga.

² Sértekið fyrir lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengda lungnabólgu við meðferð með Zerbaxa (2 g / 1 g í bláæð á 8 klst. fresti) í allt að 14 daga.

³ Á við um allar ábendingar: flóknar sýkingar í kviðarholi, flóknar þvaggfærasýkingar þ.m.t. bráð nýrna- og skjóðubólga og lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga.

Börn

Öryggismat hjá börnum frá fæðingu til yngri en 18 ára er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur rannsóknum þar sem 70 sjúklingar með flóknar sýkingar í kviðarholi og 100 sjúklingar með flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. bráð nýrna- og skjóðubólga) fengu Zerbaxa. Hjá sjúklingunum 170 var öryggi yfirleitt svipað og hjá fullorðnum með flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. bráð nýrna- og skjóðubólga). Þrjár aukaverkanir komu fram í viðbót hjá hópi barna: daufkyrningafæð, aukin matarlyst og bragðtruflun (allar af tíðninni algengar). Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$ í samantektargreiningu á 2. stigs rannsóknum hjá börnum) sem komu fyrir hjá börnum sem fengu Zerbaxa voru niðurgangur, hækkaður alanín amínótransferasi og hækkaður aspartat amínótransferasi. Takmarkaðar öryggisupplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru yngri en 3 mánaða með flóknar sýkingar í kviðarholi.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Rannsóknaniðurstöður

Jákvætt beint Coombs próf getur komið fram við meðferð með Zerbaxa. Tíðni mótefnavendingar í jákvæðu beinu Coombs prófi var 0,2% hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa og 0% hjá sjúklingum sem fengu samanburðarlyf í klínískum rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi og flóknum þvagfærasýkingum hjá fullorðnum. Tíðni mótefnavendingar í jákvæðu beinu Coombs prófi var 31,2% hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa og 3,6% hjá sjúklingum sem fengu meropenem í klínískum rannsóknum á lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi hjá fullorðnum, þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu. Tíðni mótefnavendingar í jákvæðu beinu Coombs prófi var 45,3% hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa og 33,3% hjá sjúklingum sem fengu meropenem í klínískum rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi hjá börnum. Tíðni mótefnavendingar í jákvæðu beinu Coombs prófi var 29,7% hjá sjúklingum sem fengu Zerbaxa og 8,7% hjá sjúklingum sem fengu meropenem í klínískum rannsóknum á flóknum þvagfærasýkingum hjá börnum. Hjá öllum meðferðarhópum í klínískum rannsóknum var ekkert sem benti til blóðlýsu hjá sjúklingum með jákvætt beint Coombs próf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun Zerbaxa. Stærsti staki skammtur af Zerbaxa sem notaður var í klínískum rannsóknum var 3 g/1,5 g af ceftólózani/tazóbactami sem gefinn var heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Í tilviki ofskömmunar skal hætta gjöf Zerbaxa og veita almenna stuðningsmeðferð. Zerbaxa er hægt að fjarlægja með blóðskilun. Um það bil 66% af ceftólózani, 56% af tazóbactami og 51% af M1 umbrotsefni tazóbactams voru fjarlægð með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar (systemic use), önnur cefalósporín og penemsambönd, ATC-flokkur: J01DI54.

Verkunarháttur

Ceftólózan tilheyrir cefalósporín flokki sýklalyfja. Ceftólózan hefur bakteríudrepandi virkni með því að bindast mikilvægum penicillín-bindipróteinum (PBPs), sem leiðir til hindrunar á nýmyndun frumuveggjar og frumudauða í kjölfarið.

Tazóbactam er beta-laktamlyf með efnabyggingu sem skyld er penicillíni, er hemill á marga beta-laktamasa af sameindaflokki A, þar með talið CTX-M, SHV og TEM ensím. Sjá hér á eftir.

Verkunarháttur ónæmis

Verkunarháttur á ónæmi baktería fyrir ceftólózan/tazóbactami er m.a.:

- i. Framleiðsla á beta-laktamasa sem getur vatnsrofið ceftólózan og er ekki hamlaður af tazóbactami (sjá hér á eftir)
- ii. Breyting á penicillín-bindipróteinum

Tazóbactam hamlar ekki öll ensím í flokki A.

Auk þess hamlar tazóbactam ekki eftirfarandi tegundir beta-laktamasa:

- i. AmpC ensím (framleitt af Enterobacterales)
- ii. Serín karbapenemasar (t.d. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemasar [KPCs])
- iii. Málm-beta-laktamasar (t.d. New Delhi málm-beta-laktamasi [NDM])
- iv. Ambler flokkur D beta-laktamasar (OXA- karbapenemasar)

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sýnt hefur verið fram á að tíminn þegar plasmabéttni ceftólózans fer yfir lágmarks heftistyrk (MIC) sýkingarvaldsins hentar best til að spá fyrir um verkun í sýkinga dýralíkönunum.

PD stuðull tazóbactams í tengslum við verkun var ákvarðaður sem hundraðshluti skammtabils þar til plasmabéttni tazóbactams fer yfir viðmiðunargildi (%T > viðmið). Tíminn yfir viðmiðunarbéttni hefur verið ákvarðaður sem breytan sem best segir fyrir um verkun tazóbactams í *in vitro* og *in vivo* líkönum öðrum en klínískum.

Virknimörk samkvæmt næmisprófum

Lágmarksheftistyrkur (MIC) staðfestur af Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) er sem hér segir:

Sjúkdómsvaldar	Tegund sýkingar	Lágmarksheftistyrkur (mg/l)	
		Næmir	Ónæmir
Enterobacterales	Flóknar sýkingar í kviðarholi* Flóknar þvagfærasýkingar* Bráð nýrna- og skjóðubólga* Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Flóknar sýkingar í kviðarholi* Flóknar þvagfærasýkingar* Bráð nýrna- og skjóðubólga* Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga**	≤ 0,5	> 0,5

*Samkvæmt 1 g ceftólózan / 0,5 g tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti.

**Samkvæmt 2 g ceftólózan / 1 g tazóbactam í bláæð á 8 klst. fresti.

Klínísk verkun gegn sértækum sjúkdómsvöldum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn sjúkdómsvöldunum sem skráðir eru undir hverri ábendingu og voru næmir fyrir Zerbaxa *in vitro*:

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Gram-neikvæðar bakteríur

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Gram-jákvæðar bakteríur

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Flóknar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýrna- og skjóðubólga

Gram-neikvæðar bakteríur

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga

Gram-neikvæðar bakteríur

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klínísk verkun hefur ekki verið staðfest gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum þrátt fyrir að *in vitro* rannsóknir bendi til þess að þeir væru næmir fyrir Zerbaxa í fjarveru áunnins ónæmis:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro upplýsingar benda til þess að eftirfarandi tegundir séu ekki næmar fyrir ceftólózani/tazóbactami:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Börn

Zerbaxa var metið í tveimur blinduðum, slembiröðuðum klínískum rannsóknum með virkum samanburði hjá börnum frá fæðingu (skilgreint sem > 32 vikna meðgöngualdur og ≥ 7 dögum eftir fæðingu) til yngri en 18 ára, en í annarri tóku þátt sjúklingar með flóknar sýkingar í kviðarholi (samhliða metronidazoli) og í hinni sjúklingar með flóknar þvagfærasýkingar og bráða nýrna- og skjóðubólgu. Megin markmið þessara rannsókna var að meta öryggi og þol gagnvart ceftólózani/tazóbactami; verkun var aukalegur lýsandi endapunktur. Sjúklingar yngri en 18 ára með $eGFR < 50$ ml/mín./1,73 m² (metið með Bedside Schwartz jöfnu) tóku ekki þátt í þessum klínísku rannsóknum. Að auki eru upplýsingar um sjúklinga sem eru yngri en 3 mánaða með flóknar sýkingar í kviðarholi afar takmarkaðar (einn sjúklingur í Zerbaxa-arminum). Tíðni klínískrar lækningar við lækningarpróf (breytt þýði sem ætlunin var að meðhöndla) var 80,0% (56/70) hvað varðar Zerbaxa samanbórið við 100,0% (21/21) hvað varðar meropenem hjá börnum með flóknar sýkingar í kviðarholi. Uppræting örvera við lækningarpróf (örverufræðilega breytt þýði sem ætlunin var að meðhöndla) var 84,5% (60/71) hvað varðar Zerbaxa samanbórið við 87,5% (21/24) hvað varðar meropenem hjá börnum með bráða nýrna- og skjóðubólgu og flóknar þvagfærasýkingar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zerbaxa hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Hámarksþéttni (C_{max}) og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) ceftólózans/tazóbactams jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammta innan stakskammtabils ceftólózans frá 250 mg til 3 g og stakskammtabils tazóbactams frá 500 mg til 1,5 g. Engin veruleg uppsöfnun á ceftólózani/tazóbactami kom fram eftir endurtekna 1 klst. innrennslisgjafir af 1 g/0,5 g af ceftólózani/tazóbactami eða 2 g / 1 g ceftólózani/tazóbactami í bláæð, sem gefnar voru heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á 8 klst. fresti í allt að 10 daga. Helmingunartími ($t_{1/2}$) brotthvarfs ceftólózans eða tazóbactams er óháður skammti.

Dreifing

Binding ceftólózans og tazóbactams við plasmaprótein í mönnum er lítil (u.þ.b. 16% til 21% og 30%, í þeirri röð). Meðaltal (frávíksstuðull CV%) dreifingarrúmmáls ceftólózans/tazóbactams við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum körlum (n=51) eftir einn 1 g/0,5 g skammt í bláæð var 13,5 l (21%) og 18,2 l (25%) fyrir ceftólózan og tazóbactam, í þeirri röð, og samsvaraði rúmmáli utanfrumuvökva.

Eftir 1 klst. innrennsli 2 g / 1 g af ceftólózani/tazóbactami í bláæð eða skammts sem hefur verið aðlagður að nýrnastarfsemi á 8 klst. fresti hjá fullorðnum sjúklingum í öndunarvél með staðfesta eða grun um lungnabólgu (N=22) var þéttni ceftólózans 8 míkrog/ml og tazóbactams 1 míkrog/ml í vökva í þekjuvef lungna á 100% skammtabilsins. Meðalgildi AUC hlutfalls í þekjuvef lungna/óbundið í plasma var u.þ.b. 50% fyrir ceftólózan og u.þ.b. 62% fyrir tazóbactam og er svipað og hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum (u.þ.b. 61% fyrir ceftólózan og 63% fyrir tazóbactam) sem fengu 1 g / 0,5 g ceftólózan/tazóbactam.

Umbrot

Ceftólózan skilst út í þvagi sem óbreytt móðurefni og virðist því ekki umbrotna að neinu verulegu leyti. Beta-laktam hringur tazóbactams er vatnsrofinn til að mynda lyfjafræðilega óvirka tazóbactam umbrotsefnið M1.

Brotthvarf

Brotthvarf ceftólózans, tazóbactams og tazóbactam umbrotsefnisins M1 verður um nýrun. Eftir gjöf staks 1 g/0,5 g skammts af ceftólózani/tazóbactami í bláæð hjá heilbrigðum fullorðnum körlum skildist meira en 95% af ceftólózani út í þvagi sem óbreytt móðurefni. Meira en 80% af tazóbactami skildist út

sem móðurefnið og eftirstöðvarnar skildust út sem tazóbactam umbrotsefnið M1. Eftir stakan skammt af ceftólózani/tazóbactami var úthreinsun ceftólózans um nýru (3,41 – 6,69 l/klst.) sambærileg við úthreinsun úr plasma (4,10 til 6,73 l/klst.) og sambærileg við gauksúunarhraða óbundna hlutans, sem bendir til þess að brotthvarf ceftólózans um nýru sé með gauksúun.

Meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs ceftólózans og tazóbactams hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er u.þ.b. 3 klst. og 1 klst., í þeirri röð.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC ceftólózans/tazóbactams eykst í réttu hlutfalli við skammt. Plasmaþéttni ceftólózans/tazóbactams eykst ekki verulega í kjölfar endurtekinnna innrennslistgjafa í bláæð, í skömmtum allt að 2,0 g/1,0 g sem gefnir eru heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi á 8 klst. fresti í allt að 10 daga. Helmingunartími ($t_{1/2}$) brotthvarfs ceftólózans er óháður skammti.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftólózans/tazóbactams og tazóbactam umbrotsefnisins M1 verður um nýrun.

Jafnað margfeldismeðaltal AUC fyrir ceftólózan skammtinn jókst allt að 1,26-falt, 2,5-falt og 5-falt hjá fullorðnum sjúklingum með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi, samanborið við heilbrigða fullorðna einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Jafnað margfeldismeðaltal AUC fyrir samsvarandi tazóbactam skammt jókst um það bil allt að 1,3-falt, 2-falt og 4-falt. Til að viðhalda sambærilegri altækri útsetningu hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Hjá fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun eru u.þ.b. tveir þriðju hlutar af gefnum ceftólózan/tazóbactam skammti fjarlægðir með blóðskilun. Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun og með flóknar sýkingar í kviðarholi eða flóknar þvagfærasýkingar (þ.m.t. bráða nýrna- og skjóðubólgu) er stakur hleðsluskammtur upp á 500 mg/250 mg af ceftólózan/tazóbactami, sem fylgt er eftir með 100 mg/50 mg viðhaldsskammti af ceftólózan/tazóbactami sem gefinn er á 8 klst. fresti það sem eftir er af meðferðartímabilinu. Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun og með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélátengda lungnabólgu er stakur hleðsluskammtur 1,5 g / 0,75 g ceftólózan/tazóbactam sem fylgt er eftir með 300 mg / 150 mg viðhaldsskammti af ceftólózan/tazóbactami sem gefinn er á 8 klst. fresti það sem eftir er af meðferðartímabilinu. Ef um er að ræða blóðskilun, skal gefa skammtinn strax að lokinni skilun (sjá kafla 4.2).

Aukin nýrnaúthreinsun

Eftir stakt 1 klst. innrennsli 2 g / 1 g af ceftólózan/tazóbactami í bláæð hjá alvarlega veikum fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun meiri eða jafnt og 180 ml/mín. (N=10) var meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs ceftólózans 2,6 klst. og tazóbactams 1,5 klst. Þéttni óbundins ceftólózans í plasma var meiri en 8 míkrograms/ml 70% af 8 klst. tímabili; þéttni óbundins tazóbactam var meiri en 1 míkrograms/ml 60% af 8 klst. tímabili. Ekki er ráðlagt að aðlaga skammt ceftólózans/tazóbactams hjá fullorðnum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélátengda lungnabólgu, sem eru með aukna nýrnaúthreinsun.

Skert lifrastarfsemi

Þar sem ceftólózan/tazóbactam umbrotnar ekki í lifur, er ekki gert ráð fyrir að altæk úthreinsun ceftólózans/tazóbactams verði fyrir áhrifum af skerðingu á lifrastarfsemi. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir ceftólózan/tazóbactam hjá einstaklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum ceftólózans/tazóbactams sást enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu með tilliti til aldurs. Ekki er mælt með skammtaáðlögun ceftólózans/tazóbactams eingöngu á grundvelli aldurs.

Börn

Hvað varðar ráðleggingar um skammta Zerbaxa handa börnum með flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar, þ.m.t. bráða nýrna- og skjóðubólgu, sjá töflu 2 í kafla 4.2.

Lyfjahvörf ceftólózans og tazóbactams hjá börnum (yngri en 18 ára) voru metin í einni 1. stigs rannsókn (við staðfesta eða grunaða gram-neikvæða sýkingu) og tveimur 2. stigs rannsóknnum (við flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar, þ.m.t. nýrna- og skjóðubólgu). Samantekt var gerð á upplýsingunum úr rannsóknunum þremur og líkan var gert fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum til að meta AUC og $C_{\max}$ við jafnvægi á einstaklingsbundinn hátt hjá börnum auk þess að framkvæma hermingar til að meta líkur á því að takmarki yrði náð hvað varðar lyfjahvörf/lyfhrif.

Einstaklingsbundin AUC og $C_{\max}$ gildi við jafnvægi hvað varðar ceftólózan og tazóbactam hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára með flóknar sýkingar í kviðarholi eða flóknar þvagfærasýkingar, voru yfirleitt svipuð og hjá fullorðnum. Takmörkuð reynsla er af notkun ceftólózans og tazóbactams hjá börnum yngri en 2 ára. Ráðlagðar skammtaáætlanir fyrir þessi börn eru byggðar á hermingum sem gerðar voru með líkönum fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og ekki er búist við neinum klínískt marktækum mun á AUC og $C_{\max}$ gildum við jafnvægi hjá börnum sem eru yngri en 2 ára samanborið við eldri börn og fullorðna.

Ekki lágu fyrir nægar klínískar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum með eGFR ≤ 50 ml/mín./1,73 m² með flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar til að veita ráðleggingar um skammtaáætlun fyrir börn með eGFR ≤ 50 ml/mín./1,73 m².

Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum ceftólózans/tazóbactams kom enginn klínískt mikilvægur munur á AUC fram fyrir ceftólózan og tazóbactam. Ekki er mælt með skammtaáðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum ceftólózans/tazóbactams kom enginn klínískt mikilvægur munur á AUC fram fyrir ceftólózan/tazóbactam hjá hvítum samanborið við aðra kynþætti. Ekki er mælt með skammtaáðlögun á grundvelli kynþáttar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá fullorðnum og ungum dýrum eða eiturverkunum á erfðaeðni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ceftólózans/tazóbactams hafa ekki verið framkvæmdar.

Í forklínískum rannsóknnum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtnun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtnun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknnum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem er svipuð klínískri útsetningu og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir: ceftólózan sem gefið var rottum á meðgöngu og við brjóstagjöf tengdist minnkuðu viðbragði við óvæntu hljóði eftir got (PND) 60 karlkyns unga við skammta móður upp á 300 og 1.000 mg/kg/dag. Skammtur upp á 300 mg/kg/dag hjá rottum tengdist útsetningu fyrir ceftólózani í plasma (AUC) sem

var lægra en AUC gildi ceftólózans í plasma við stærstu ráðlagða skammt hjá mönnum sem er 2 g á 8 klst. fresti.

Þroski við burðarmál/eftir fæðingu var skertur (minnkuð þyngd unga, fjölgun andvana fæðinga, fjölgun dauðsfalla hjá ungum) samhliða eiturverkunum á móður eftir gjöf tazóbactams í kviðarhol hjá rottum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Mat á áhættu fyrir lífríkið hefur sýnt að eitt af virku innihaldsefnunum, ceftólózan, geti haft skaðleg áhrif á lífverur í yfirborðsvatni (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð,
argínín,
síttrónusýra, vatnsfrí.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu meðan á notkun stendur í 24 klst. við stofuhita eða 4 daga við 2 til 8°C. Lyfið er viðkvæmt fyrir ljósi og á að verja gegn ljósi þegar það er ekki geymt í upprunalegu öskjunni.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og væri venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas (gegnsett gler af tegund I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innsiglisflipa.

Pakkning með 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er einnota.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslislausnarrinnar.

Undirbúningur skammta

Stofninn fyrir innrennslispykkni, lausn fyrir hvert hettuglas er blandaður með 10 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml natríumklóríðlausn (0,9%) fyrir stungulyf, í hvert hettuglas; eftir blöndun á að hrista hettuglasið varlega til að leysa stofninn upp. Lokarúmmálið er u.þ.b. 11,4 ml fyrir hvert hettuglas. Endanlegur styrkur er u.þ.b. 132 mg/ml (88 mg/ml af ceftólózani og 44 mg/ml af tazóactami) fyrir hvert hettuglas.

VARÚÐ: BLANDAÐA LAUSNIN ER EKKI TIL BEINNAR INNDÆLINGAR.

Zerbaxa innrennslislyf, lausn er tær og litlaus eða gulleit.

Litamunur á þessu bili hefur ekki áhrif á virkni lyfsins.

Sjá kafla 4.2 fyrir ráðlagða skammtaáætlun fyrir Zerbaxa samkvæmt ábendingum og nýrnastarfsemi. Blöndun hvers skammts er sýnd hér á eftir.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning skammta handa fullorðnum í INNRENNSLISPOKA:

Blöndun 2 g ceftólózans / 1 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald úr tveimur hettuglögum (u.þ.b. 11,4 ml fyrir hvort hettuglas) upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 1,5 g ceftólózans / 0,75 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald hettuglassins (u.þ.b. 11,4 ml fyrir hvert hettuglas) og 5,7 ml úr hinu blandaða hettuglasinu upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 1 g ceftólózans / 0,5 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald hettuglassins (u.þ.b. 11,4 ml), upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 500 mg ceftólózans / 250 mg tazóactams skammts: Dragið upp 5,7 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 300 mg ceftólózans / 150 mg tazóactams skammts: Dragið upp 3,5 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 250 mg ceftólózans / 125 mg tazóactams skammts: Dragið upp 2,9 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 100 mg ceftólózans / 50 mg tazóactams skammts: Dragið upp 1,2 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning skammta handa börnum í INNRENNSLISPOKA eða INNRENNSLISSPRAUTU:

ATHUGIÐ: Eftirfarandi ferli felur í sér þau skref sem þarf til að undirbúa 100 ml stofnlausn sem veitir endanlega þéttni sem nemur 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóactami. Rúmmál þessarar stofnlausnar sem gefa á börnum verður byggt á útreikningi á viðeigandi skammti samkvæmt þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2). Nánari upplýsingar fylgja varðandi skref og útreikninga.

1. Undirbúningur stofnlausnar (100 ml með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóbactami): Dragið allt innihaldið (u.þ.b. 11,4 ml) úr blandaða hettuglasinu upp með sprautu og bætið í innrennslispoka sem inniheldur 89 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjuleg saltlausn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.
2. Undirbúningur nauðsynlegs magns af stofnlausn fyrir innrennsli:
 - a. Reikna skal út viðeigandi magn af Zerbaxa (í mg) til að gefa barninu nauðsynlegan skammt. Byggt á þessum skammti í mg skal reikna út viðeigandi rúmmál stofnlausnar með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóbactami fyrir gjöf. Sjá töflu 5 hér að neðan til staðfestingar á útreikningum. Athuga skal að taflan felur EKKI í sér alla mögulega útreiknaða skammta en nota má hana til að meta áætlað rúmmál til að athuga hvort útreikningur sé réttur.
 - b. Flytja skal útreiknað rúmmál af stofnlausn í nægilega stóran innrennslispoka eða innrennslissprautu. Gildi sem koma fram í töflu 5 eru áætluð og nauðsynlegt getur reynst að námunda að næsta kvörðunarmerki á sprautu af viðeigandi stærð þegar um lítið rúmmál er að ræða.

Tafla 5: Undirbúningur Zerbaxa handa börnum (frá fæðingu* til yngri en 18 ára) með 100 ml stofnlausn með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml tazóbactami

Zerbaxa skammtur (mg/kg)	Þyngd (kg)	Útreiknað magn af ceftólózani (mg)	Útreiknað magn af tazóbactami (mg)	Rúmmál stofnlausnar sem gefa á sjúklingi (ml)
20 mg/kg af ceftólózani / 10 mg/kg tazóbactami**	50 og yfir	1.000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

*Skilgreint sem > 32 vikna meðgöngualdur og ≥ 7 dögum eftir fæðingu.

**Börn sem vega > 50 kg og eru með eGFR > 50 ml/mín./1,73 m² skulu ekki fá meira en hámarksskammt sem nemur 1 g af ceftólózani / 0,5 g af tazóbactami.

Eitt af virku innihaldsefnunum, ceftólózan, getur haft skaðleg áhrif ef það berst í vatnsumhverfi (sjá kafla 5.3). Ekki má skola ónotuðu lyfi eða úrgangi niður í frárennslislagnir. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1032/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2015

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. apríl 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Zerbaxa 1 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn
ceftólózán/tazóbactam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur ceftólózansúlfat sem jafngildir 1 g af ceftólózani og tazóbactamnatrium sem jafngildir 0,5 g af tazóbactami.

3. HJÁLPAREFNI

Natriumklóríð, argínín, sítrónusýra (vatnsfrí)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1032/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zerbaxa 1 g/0,5 g þykknisstofn
ceftólózan/tazóbactam

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zerbaxa 1 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ceftólózan/tazóbactam

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zerbaxa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zerbaxa
3. Hvernig nota á Zerbaxa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zerbaxa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zerbaxa og við hverju það er notað

Zerbaxa er lyf sem notað er til að meðhöndla margar bakteríusýkingar. Það inniheldur tvö virk efni:

- Ceftólózan, sýklalyf sem tilheyrir flokki „cefalósporína“ og getur drepit ákveðnar bakteríur sem geta valdið sýkingum.
- Tazóbactam, sem hamlar virkni ákveðinna ensíma sem kallast beta-laktamasar. Þessi ensím geta gert bakteríu ónæma fyrir ceftólózani með því að brjóta sýklalyfið niður áður en það getur verkað. Með því að hamla verkun þeirra gerir tazóbactam ceftólózan áhrifaríkara við að drepa bakteríur.

Zerbaxa er notað hjá öllum aldurshópum til að meðhöndla flóknar sýkingar í kviðarholi og sýkingar í nýrum og þvagfærum.

Zerbaxa er einnig notað hjá fullorðnum til að meðhöndla lungnabólgu.

2. Áður en byrjað er að nota Zerbaxa

Ekki má nota Zerbaxa:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ceftólózani, tazóbactami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lyfjum sem kallast „cefalósporín“.
- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. verulega húðflögnun, þrota í andliti, höndum, fótum, vörum, tungu eða hálsi eða erfiðleika við að kyngja eða anda) við einhverjum öðrum sýklalyfjum (t.d. penicillínum eða karbapenemum).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zerbaxa er notað ef þú veist að þú ert með eða hefur áður verið með ofnæmi fyrir cefalósporínum, penicillíni eða öðrum sýklalyfjum.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú færð niðurgang á meðan þú notar Zerbaxa.

Sýkingar af völdum baktería sem eru ekki næmar fyrir Zerbaxa eða af völdum sveppa geta komið fram meðan á meðferð með Zerbaxa stendur eða eftir að henni lýkur. Látið lækinn vita ef grunur er um aðra sýkingu.

Meðferð með Zerbaxa veldur stundum framleiðslu mótefna sem bregðast við rauðum blóðkornum. Ef þér er sagt að óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hafi komið fram í blóðprufu (kallað Coombs próf) skaltu láta lækinn vita að þú fáið eða hafir nýlega fengið Zerbaxa.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum yngri en 18 ára lyfið til að meðhöndla lungnabólgu vegna þess að ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun hjá þessum aldurshópi hvað varðar meðferð við þessari sýkingu.

Notkun annarra lyfja samhliða Zerbaxa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft milliverkanir við ceftólózani og tazóbactam. Meðal þeirra eru:

- Próbenesíð (lyf við þvagsýrugigt). Það getur lengt tímann sem það tekur fyrir tazóbactam að fara úr líkamanum.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ráðleggja um hvort nota skuli lyfið á meðgöngu.

Við brjóstagið mun læknirinn vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig og ráðleggja á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagið eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Zerbaxa.

Akstur og notkun véla

Zerbaxa getur valdið sundli sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Zerbaxa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 230 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 11,5% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum. Í hettuglasi með blandaðri lausn eru 10 ml af 0,9% natríumklóríði (venjulegri saltvatnslausn) til inndælingar sem innihalda 265 mg natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 13,3% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Zerbaxa

Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér lyfið í bláæð með innrennsli (dreypi) á einni klukkustund. Skammturinn sem þú færð af lyfinu fer eftir því hvort þú ert með nýrnakvilla eða ekki.

Skammturinn fer eftir sýkingunni sem þú ert með, hvar í líkamanum hún er og hversu alvarleg hún er. Læknirinn ákveður skammtinn.

Notkun handa fullorðnum

Ráðlagður skammtur af Zerbaxa er 1 g af ceftólózani og 0,5 g af tazóbactami eða 2 g af ceftólózani og 1 g af tazóbactami á 8 klukkustunda fresti, sem er gefinn í bláæð (beint inn í blóðrásina).

Meðferð með Zerbaxa stendur venjulega yfir í 4 til 14 daga, allt eftir alvarleika og staðsetningu sýkingarinnar og hvernig líkami þinn bregst við meðferðinni.

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagður skammtur af Zerbaxa er 20 mg/kg af ceftólózani og 10 mg/kg af tazóbactami á 8 klst. fresti, sem er gefinn í bláæð (beint inn í blóðrásina). Skammturinn á ekki að vera stærri en sem nemur 1 g af ceftólózani og 0,5 g af tazóbactami.

Meðferð með Zerbaxa stendur venjulega yfir í 5 til 14 daga, allt eftir alvarleika og staðsetningu sýkingarinnar og hvernig líkami þinn bregst við meðferðinni.

Sjúklingar með nýrnakvilla

Læknirinn gæti þurft að draga úr skammti Zerbaxa eða ákveða hversu oft þú færð Zerbaxa. Læknirinn gæti einnig viljað rannsaka blóðið til að tryggja að þú fái réttan skammt, sérstaklega ef þú þarft að nota lyfið í langan tíma.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lyfið er gefið af lækni eða heilbrigðisstarfsmanni er mjög ólíklegt að þú fái of stóran skammt af Zerbaxa. Hins vegar skaltu láta lækinn, hjúkunarfræðing eða lyfjafræðing vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur.

Ef hætt er að nota Zerbaxa

Ef þú heldur að þú hafir ekki fengið skammt af Zerbaxa skaltu láta lækinn eða annan heilbrigðisstarfsmann vita án tafar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum strax frá því ef þú færð eftirfarandi einkenni þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Skyndilegur þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu; veruleg útbrot og erfiðleikar við að kyngja eða anda. Þetta geta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðafnæmi) sem geta verið lífshættuleg.
- Niðurgangur sem verður verulegur eða hættir ekki eða blóð eða slím í hægðum meðan á meðferð með Zerbaxa stendur eða eftir að henni lýkur. Við þessar aðstæður ættir þú ekki að taka lyf sem stöðvar eða hægir á þarmalosun.

Fullorðnir sem fá meðferð við flóknum sýkingum í kviðarholi og nýrum og þvagfærum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Höfuðverkur, magaverkur, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á lifrarendinum (í blóðrannsóknunum), útbrot, sótthiti (hár hiti), lækkun blóðþrýstings, kalíumminnkun (í blóðrannsóknunum), fjölgun ákveðinna blóðfrumna sem eru kallaðar blóðflögur, sundl, kvíði, svefnerfiðleikar, viðbrögð á innrennslisstað.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Bólga í ristli af völdum *C. difficile* baktería, bólga í maga, þaninn kviður, meltingartruflanir, mikið loft í maga eða þörmum, teppa í þörmum, sveppasýking í munni (þruska), sveppasýking í kynfærum kvenna, sveppasýking í þvagfærum, hækkun sykurs (glúkósa) (úr blóðprufum), lækkun magnesíums (úr blóðprufum), lækkun fosfats (úr blóðprufum), blóðþurrðarslag (heillaslag af völdum minnkaðs blóðflæðis til heila), erting eða bólga í bláæð á stungustað, bláæðasegamyndun (blóðtappi í bláæð), fækkun rauðra blóðkorna, gáttatif (hraður eða óreglulegur hjartsláttur), hraður hjartsláttur, hjartaöng (brjóstverkur eða þrengslatilfinning, þrýstingur eða þyngsli fyrir brjósti), kláðaútbrot eða þroti í húð, ofsakláði, jákvætt Coombs próf (blóðrannsóknir þar sem leitað er að mótefnum sem ráðast gegn rauðum blóðkornum), nýrnakvillar, nýrnasjúkdómur, mæði.

Aðrar aukaverkanir sem komu fyrir hjá börnum og unglingum sem fá meðferð við flóknum sýkingum í kviðarholi, nýrum og þvagfærum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Aukin matarlyst, fækkun hvítra blóðkorna, breytt bragðskyn

Fullorðnir með lungnabólgu

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Bólga í ristli af völdum *C. difficile* bakteríu, niðurgangur, uppköst, aukning lifrarensíma (í blóðrannsóknnum)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Sýking af völdum *C. difficile* bakteríu, jákvætt *C. difficile* próf (úr saurprófi), jákvætt Coombs próf (blóðrannsókir þar sem leitað er að mótefnum sem ráðast gegn rauðum blóðkornum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zerbaxa

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglós: Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zerbaxa inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru ceftólózan og tazóbactam.
- Hvert hettuglas inniheldur ceftólózansúlfat sem jafngildir 1 g af ceftólózani og tazóbactamnatrium sem jafngildir 0,5 g af tazóbactami. Fyrir skammta stærri en 1 g af ceftólózani og 0,5 g tazóbactami eru 2 hettuglös notuð.
- Önnur hjálparefni eru natriumklóríð, argínín og sítrónusýra (vatnsfrí).

Lýsing á útliti Zerbaxa og pakkningastærðir

Zerbaxa er hvítur til ljósgulur stofn fyrir innrennslisþykki, lausn (stofn fyrir þykki) í hettuglasi.

Zerbaxa er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 20 ml hettuglös úr litlausu gleri af tegund I með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innsiglisflipa.

Pakkningastærð með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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@merck.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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur lausna

Hvert hettuglas er einnota.

Smitgát skal fylgt við undirbúning innrennslislausnarinnar.

Undirbúningur skammta

Stofninn fyrir innrennslisþykknir, lausn er blandaður fyrir hvert hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml natríumklóríðlausn (0,9%) fyrir stungulyf í hverju hettuglasi; eftir að vatni eða natríumklóríðlausn er bætt í á að hrista hettuglasið varlega til að leysa upp stofninn. Lokarúmmálið er u.þ.b. 11,4 ml í hverju hettuglasi. Endanlegur styrkur er u.þ.b. 132 mg/ml (88 mg/ml af ceftólózani og 44 mg/ml af tazóactami) í hverju hettuglasi.

VARÚÐ: BLANDAÐA LAUSNIN ER EKKI TIL BEINNAR INNDÆLINGAR.

Zerbaxa innrennslislyf, lausn er tær og litlaus eða gulleit.

Lítamunur á þessu bili hefur ekki áhrif á virkni lyfsins.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu meðan á notkun stendur í 24 klst. við stofuhita eða 4 daga við 2 til 8°C. Lyfið er viðkvæmt fyrir ljósi og á að verja gegn ljósi þegar það er ekki geymt í upprunalegu öskjunni.

Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir ráðlagða skammtaáætlun fyrir Zerbaxa samkvæmt ábendingum og nýrnastarfsemi. Blöndun hvers skammts er sýnd hér á eftir.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning skammta handa fullorðnum í INNRENNSLISPOKA:

Blöndun 2 g ceftólózans / 1 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald úr tveimur hettuglössum (u.þ.b. 11,4 ml fyrir hvort hettuglas) upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 1,5 g ceftólózans / 0,75 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald hettuglassins (u.þ.b. 11,4 ml fyrir hvert hettuglas) og 5,7 ml úr hinu blandaða hettuglasinu upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 1 g ceftólózans / 0,5 g tazóactams skammts: Dragið blönduðu lausnina, allt innihald hettuglassins (u.þ.b. 11,4 ml), upp í sprautu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 500 mg ceftólózans / 250 mg tazóactams skammts: Dragið upp 5,7 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 300 mg ceftólózans / 150 mg tazóactams skammts: Dragið upp 3,5 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 250 mg ceftólózans / 125 mg tazóactams skammts: Dragið upp 2,9 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Blöndun 100 mg ceftólózans / 50 mg tazóactams skammts: Dragið upp 1,2 ml af blöndunni í hettuglasinu og bætið því í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjulegt saltvatn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning skammta handa börnum í INNRENNSLISPOKA eða INNRENNSLISSPRAUTU:

ATHUGIÐ: Eftirfarandi ferli felur í sér þau skref sem þarf til að undirbúa 100 ml stofnlausn sem veitir endanlega þéttni sem nemur 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóactami. Rúmmál þessarar stofnlausnar sem gefa á börnum verður byggt á útreikningi á viðeigandi skammti samkvæmt þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs). Nánari upplýsingar fylgja varðandi skref og útreikninga.

1. Undirbúningur stofnlausnar (100 ml með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóactami): Dragið allt innihaldið (u.þ.b. 11,4 ml) úr blandaða hettuglasinu upp með sprautu og bætið í

innrennslispoka sem inniheldur 89 ml af 0,9% natríumklóríði fyrir stungulyf (venjuleg saltlausn) eða 5% glúkósa fyrir stungulyf.

2. Undirbúningur nauðsynlegs magns af stofnlausn fyrir innrennsli:
 - a. Reikna skal út viðeigandi magn af Zerbaxa (í mg) til að gefa barninu nauðsynlegan skammt. Byggt á þessum skammti í mg skal reikna út viðeigandi rúmmál stofnlausnar með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml af tazóbactami fyrir gjöf. Sjá töflu 1 hér að neðan til staðfestingar á útreikningum. Athuga skal að taflan felur EKKI í sér alla mögulega útreiknaða skammta en nota má hana til að meta áætlað rúmmál til að athuga hvort útreikningur sé réttur.
 - b. Flytja skal útreiknað rúmmál af stofnlausn í nægilega stóran innrennslispoka eða innrennslissprautu. Gildi sem koma fram í töflu 1 eru áætluð og nauðsynlegt getur reynst að námunda að næsta kvörðunarmerki á sprautu af viðeigandi stærð þegar um lítið rúmmál er að ræða.

Tafla 1: Undirbúningur Zerbaxa handa börnum (frá fæðingu* til yngri en 18 ára) með 100 ml stofnlausn með 10 mg/ml af ceftólózani / 5 mg/ml tazóbactami

Zerbaxa skammtur (mg/kg)	Þyngd (kg)	Útreiknað magn af ceftólózani (mg)	Útreiknað magn af tazóbactami (mg)	Rúmmál stofnlausnar sem gefa á sjúklingi (ml)
20 mg/kg af ceftólózani / 10 mg/kg tazóbactami**	50 og yfir	1.000	500	100
	40	800	400	80
	30	600	300	60
	20	400	200	40
	15	300	150	30
	10	200	100	20
	5	100	50	10
	3	60	30	6
	1,5	30	15	3

*Skilgreint sem > 32 vikna meðgöngualdur og ≥ 7 dögum eftir fæðingu.

**Börn sem vega > 50 kg og eru með eGFR > 50 ml/mín./1,73 m² skulu ekki fá meira en hámarksskammt sem nemur 1 g af ceftólózani / 0,5 g af tazóbactami.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og væri venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Eitt af virku innihaldsefnunum, ceftólózan, getur haft skaðleg áhrif ef það berst í vatnsumhverfi. Ekki má skola ónotuðu lyfi eða úrgangi niður í frárennslislagnir. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.