

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna (*ceftolozan*), un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma (*tazobactam*).

Pēc atšķaidīšanas ar 10 ml šķīdinātāja, kopējais šķīduma daudzums flakonā ir 11,4 ml, kas satur 88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 10 mmol (230 mg) nātrija.

Pulveri izšķīdinot 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, flakons satur 11,5 mmol (265 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts līdz dzeltenīgs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zerbaxa ir paredzēts šādu infekciju ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- komplikētas intraabdominālas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- akūts pielonefrīts;
- komplikētas urīnceļu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zerbaxa ir paredzēts arī šādas infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- intrahospitālā pneimonija (IHP), arī ar elpināšanu saistīta pneimonija (ESP).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibiotiku lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā intravenozi ievadāmo devu shēma pieaugušiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 50 ml/min parādīta 1. tabulā atkarībā no infekcijas veida.

1. tabula. Zerbaxa intravenozā deva atkarībā no infekcijas veida pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) ar kreatinīna klīrensu* > 50ml/min

Infekcijas veids	Deva	Biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
Komplicēta intraabdomināla infekcija**	1 g ceftolozāna/ 0,5 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	4–14 dienas
Komplicēta urīnceļu infekcija Akūts pielonefrīts	1 g ceftolozāna/ 0,5 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	7 dienas
Intrahospitalālā pneimonija, arī ar elpināšanu saistīta pneimonija***	2 g ceftolozāna/ 1 g tazobaktāma	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	8-14 dienas

*Kreatinīna klīrenss ir aprēķināts, izmantojot Kokrofta-Golta formulu.

**Ja ir aizdomas par anaerobiem patogēniem, jālieto kombinācijā ar metronidazolu.

***Lieto kombinācijā ar antibakteriālu līdzekli, kas ir aktīvs pret gram-pozitīviem patogēniem, ja ir zināms vai ir aizdomas, ka tie var veicināt infekcijas procesu.

Pediatriem pacientiem ar aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGFĀ) > 50 ml/min/1,73 m² ieteicamā intravenozi ievadāmo devu shēma atkarībā no infekcijas veida ir parādīta 2. tabulā.

2. tabula. Zerbaxa intravenozā deva pediatriem pacientiem (no dzimšanas* līdz 18 gadu vecumam) ar aGFĀ > 50 ml/min/1,73 m²**

Infekcijas veids	Deva	Biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
Komplicēta intraabdomināla infekcija***	20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma līdz maksimālajai devai, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma****	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	5-14 dienas*****
Komplicēta urīnceļu infekcija Akūts pielonefrīts	20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma līdz maksimālajai devai, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma****	Ik pēc 8 stundām	1 stunda	7-14 dienas*****

*Definēts kā gestācijas vecums >32 nedēļas un ≥ 7 dienas pēc dzimšanas brīža.

**aGFĀ aprēķināts, izmantojot *Bedside Schwartz* vienādojumu.

***Ja ir aizdomas, ka patogēns ir anaerobs mikroorganisms, jālieto kombinācijā ar metronidazolu.

****Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

*****Norādītais kopējais terapijas ilgums var ietvert intravenozu Zerbaxa lietošanu un tai sekojošu piemērotu perorālu terapiju.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem, pamatojoties tikai uz vecumu, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss > 50 ml/min), deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušiem pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pieaugušiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, devas pielāgošana norādīta 3. tabulā (skatīt 5.1. un 6.6. apakšpunktu).

3. tabula. Ieteicamās Zerbaxa intravenozās devas shēmas pieaugušiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) ar kreatinīna klīrensu* ≤ 50 ml/min

Aprēķinātais kreatinīna klīrenss (ml/min)*	Komplicētas intraabdominālas infekcijas, komplicētas urīnceļu infekcijas un akūts pielonefrīts**	Intrahospitālā pneimonija, arī ar elpināšanu saistīta pneimonija**
30 līdz 50	500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās	1 g ceftolozāna/0,5 g tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās
15 līdz 29	250 mg ceftolozāna/125 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās	500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma intravenozi reizi 8 stundās
Nieru slimība pēdējā stadijā, kuriem veic hemodialīzi	Viena piesātinošā deva 500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma, pēc 8 stundām uzturošā deva 100 mg ceftolozāna/50 mg tazobaktāma; uzturošo devu ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku (dienās, kad veicama hemodialīze, deva jāievada pēc iespējas ātrāk pēc hemodialīzes pabeigšanas).	Viena piesātinošā deva 1,5 g ceftolozāna/0,75 g tazobaktāma, pēc 8 stundām balstdeva 300 mg ceftolozāna/150 mg tazobaktāma; balstdevu ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku (dienās, kad tiek veikta hemodialīze, pēc hemodialīzes pabeigšanas devu ievada pēc iespējas agrāk).

* Kreatinīna klīrensu aprēķina, lietojot Kokrofta–Golta formulu.

** Visas Zerbaxa devas intravenozi ievada 1 stundas laikā un ieteicamas visām indikācijām.

Ārstēšanas ilgumam jāatbilst tam, kas norādīts 1. tabulā.

Informācija, lai sniegtu ieteikumus par dozēšanas shēmu pediatriem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{aGF}\bar{\text{A}} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai nieru slimību terminālā stadijā, nav pietiekama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Ceftolozāna/tazobaktāma drošums un efektivitāte, intrahospitālās pneimonijas (IHP), tai skaitā ar elpināšanu saistītas pneimonijas (ESP) ārstēšanā, to lietojot bērniem un pusaudžiem, kas nav sasnieguši 18 gadu vecumu, nav pierādīta.

Lietošanas veids

Zerbaxa visas devas jāievada intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Informāciju par nesaderību skatīt 6.2. apakšpunktā.

Instrukcijas zāļu sagatavošanai un atšķaidīšanai pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru no cefalosporīnu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem.
- Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkuru cita veida bēta laktāma grupas antibakteriālu līdzekli (piemēram, penicilīniem vai karbapenēmiem).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Iespējamās smagas un reizēm letālas paaugstinātas jutības (anafilakses) reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšanas ar ceftolozānu/tazobaktāmu laikā rodas smaga alerģiska reakcija, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un jāveic attiecīgi pasākumi.

Pacientiem, kam anamnēzē ir paaugstināta jutība pret cefalosporīniem, penicilīniem vai citām bēta laktāma grupas antibiotikām, ir iespējama arī paaugstināta jutība pret ceftolozānu/tazobaktāmu.

Ceftolozāns/tazobaktāms ir kontrindicēts pacientiem, kam anamnēzē ir paaugstināta jutība pret ceftolozānu, tazobaktāmu vai cefalosporīniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ceftolozāns/tazobaktāms kontrindicēts arī pacientiem ar smagu paaugstinātu jutību (piemēram, anafilaktisku reakciju, smagu ādas reakciju) pret kāda cita veida bēta laktāma grupas antibakteriālo līdzekli (piemēram, penicilīniem vai karbapenēniem) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem bijusi jebkāda cita veida paaugstinātas jutības reakcija pret penicilīniem vai jebkuru citu bēta laktāma grupas antibiotiku, ceftolozāns/tazobaktāms jālieto uzmanīgi.

Ietekme uz nieru darbību

Ceftolozānu/tazobaktāmu saņemušajiem pieaugušiem pacientiem ir novērota nieru darbības pasliktināšanās.

Nieru darbības traucējumi

Ceftolozāna/tazobaktāma deva jāpielāgo, ņemot vērā nieru funkciju (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tostarp pielonefrītu, ceftolozāna/tazobaktāma efektivitāte bija mazāka pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar tiem, kam ārstēšanas sākumā bija normāla vai viegli traucēta nieru darbība.

Pacienti, kam ārstēšanas sākumā ir nieru darbības traucējumi, terapijas laikā bieži jākontrolē attiecībā uz jebkurām nieru darbības pārmaiņām, turklāt pēc nepieciešamības ir jāpielāgo ceftolozāna/tazobaktāma deva.

Ar klīniskajiem datiem saistītie ierobežojumi

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kam bija imūnsistēmas traucējumi, pacienti ar smagu neitropēniju un pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tika veikta hemodialīze.

Komplicētas intraabdominālas infekcijas

Klīniskajā pētījumā par pieaugušiem pacientiem, kam bija komplikētas intraabdominālas infekcijas, visbiežāk noteiktā diagnoze bija aklās zarnas piedēkļa perforācija vai periapendikulārs abscess (420 jeb 43,3 % no 970 pacientiem), un 137 jeb 32,6 % šo pacientu no 420 pacientiem pirms terapijas sākšanas bija difūzs peritonīts. Aptuveni 82 % šī pētījuma dalībnieku pēc *APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)* skalas iegūto vērtējumpunktu skaits bija mazāks par 10, un 2,3 % pacientu pirms terapijas sākšanas bija bakterēmija. Klīniski novērtējamajiem pacientiem pēc ceftolozāna un tazobaktāma kombinācijas lietošanas izārstēšanas sastopamība bija 95,9 % ne vairāk kā 65 gadus veciem pacientiem (n = 293) un 87,8 % vismaz 65 gadus veciem pacientiem (n = 82).

Komplicētas urīnceļu infekcijas

Dati par klīnisko efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar komplikētām apakšējo urīnceļu infekcijām ir ierobežoti. Randomizētā, ar aktīvi kontrolētā pētījumā 18,2 % (126 no 693) mikrobioloģiski vērtējamo pacientu bija komplikētas apakšējo urīnceļu infekcijas. 60 no šiem 126 pacientiem tika ārstēti, lietojot ceftolozānu un tazobaktāma kombināciju. Vienam no šiem 60 pacientiem pirms ārstēšanas sākšanas bija bakterēmija.

Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja

Lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu, ziņots par kolītu, kas saistīts ar antibiotikām, un pseidomembranozu kolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo infekciju smagums var būt no vieglas līdz dzīvībai bīstamai. Tādēļ pacientiem, kuriem ceftolozāna/tazobaktāma lietošanas laikā vai uzreiz pēc tās rodas caureja, svarīgi apsvērt šo diagnozi. Šādos apstākļos jāapsver ceftolozāna/tazobaktāma terapijas pārtraukšana un atbalsta pasākumu veikšana kopā ar *Clostridioides difficile* specifisku ārstēšanu.

Nejutīgi mikroorganismi

Ceftolozāna/tazobaktāma lietošana var veicināt nejutīgu mikroorganismu pārmērīgu savairošanos. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas superinfekcija, jāveic atbilstoši pasākumi.

Ceftolozāns/tazobaktāms nav aktīvs pret baktērijām, kuras sintezē bēta laktamāzes grupas enzīmus, kas vienlaikus spēj šķelt ceftolozānu un ko nenomāc tazobaktāms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tiešā antiglobulīna testa (Kūmsa testa) serokonversija un iespējamais hemolītiskas anēmijas risks

Ceftolozāna/tazobaktāma lietošanas laikā var rasties pozitīvs rezultāts tiešā antiglobulīna testā (DAGT) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos pacientiem, kam terapijas laikā bija pozitīvs DAGT, nebija hemolīzes pazīmju.

Nātrija saturs

Ceftolozāns/tazobaktāms satur 230 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 11,5 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Flakonā, kura saturs izšķīdināts 10 ml 0,9 % nātrija hlorīda (fizioloģiskā) šķīduma injekcijām, ir 265 mg nātrija, kas ir līdzvērtīgi 13,3 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* pētījumiem, nav sagaidāma nozīmīga zāļu mijiedarbība starp ceftolozānu/tazobaktāmu un citohroma P450 enzīmu (CYP) substrātiem, inhibitoriem un inducētājiem.

In vitro pētījumos pierādīja, ka ceftolozāns, tazobaktāms un tazobaktāma M1 metabolīts, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 un neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vitro, lietojot terapeitiskās koncentrācijās, plazmā ceftolozāns un tazobaktāms nebija Pgp vai BCRP substrāts, un tazobaktāms nebija OCT2 substrāts. *In vitro* dati, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, norāda, ka ceftolozāns neinhibēja P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2-K. *In vitro* dati, lietojot terapeitiskās plazmas koncentrācijās, norāda, ka ne tazobaktāms, ne tazobaktāma metabolīts M1 neinhibē P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 vai BSEP transportētājus.

Tazobaktāms ir OAT1 un OAT3 substrāts. *In vitro* tazobaktāms inhibēja cilvēka OAT1 un OAT3 transportētājus; IC₅₀ vērtības attiecīgi bija 118 un 147 mkg/ml. Klīniskā pētījumā, vienlaicīgi lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu un OAT1 un OAT3 substrātu furosemīdu, netika nozīmīgi palielināts furosemīda plazmas ekspozīcijas līmenis (ģeometriski vidējie C_{max} un AUC koeficienti attiecīgi bija

0,83 un 0,87). Tomēr aktīvās vielas, kas inhibē OAT1 vai OAT3 (piem., probenecīds), var palielināt tazobaktāma koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ceftolozāna/tazobaktāma lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Tazobaktāms šķērso placentu. Nav zināms, vai ceftolozāns šķērso placentu.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu) un neuzrāda teratogēnu ietekmi. Ceftolozāna pētījumi ar pelēm un žurkām nav uzrādījuši reproduktīvās toksicitātes pierādījumus vai teratogenitāti. Žurkām grūsnības un laktācijas laikā ievadītu ceftolozānu saistīja ar samazinātu satrūkšanās reakciju uz skaņas kairinājumu 60. postnatālajā dienā (PND) vīriešu dzimtes mazuliem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zerbaxa grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku grūtniecei un auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ceftolozāns un tazobaktāms izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pilnīgi/uz laiku pārtraukt Zerbaxa terapiju, jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Ceftolozāna un tazobaktāma ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta. Fertilitātes pētījumos ar žurkām nenovēroja ietekmi uz fertilitāti un pārošanos pēc intraperitoneālas tazobaktāma ievadīšanas vai intravenozas ceftolozāna ievadīšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zerbaxa var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Zerbaxa lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Zerbaxa lietošanu pieaugušiem pacientiem izvērtēja 3. fāzes ar salīdzinājuma zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām (tostarp pielonefrītu).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās parādības (≥ 3 % apvienotos 3. fāzes pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tostarp pielonefrītu) pacientiem, kuri lietoja Zerbaxa, bija slikta dūša, galvassāpes, aizcietējums, caureja un pireksija, kas parasti bija viegla vai vidēji smaga.

Zerbaxa darbība tika vērtēta 3. fāzes, ar salīdzinājuma zālēm kontrolētā klīniskā pētījumā par pieaugušiem pacientiem ar intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 5 % 3. fāzes klīniskajā pētījumā par intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju), kas radās pacientiem Zerbaxa grupā, bija caureja, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, un parasti šīs blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos par Zerbaxa lietošanu pieaugušajiem tika konstatētas tālāk norādītās blakusparādības. Blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas ir iegūtas atbilstoši šādam iedalījumam: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Blakusparādības, kas pieaugušajiem tika novērotas ceftolozāna/tazobaktāma klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk (no $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)
Infekcijas un infestācijas	<i>Clostridioides difficile</i> kolīts ²	Kandidoze, tostarp orofaringeāla un vulvovagināla ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> kolīts ¹ , sēnīšu izraisīta urīnceļu infekcija ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> infekcija ²
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitoze ¹	Anēmija ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija ¹	Hiperglikēmija ¹ , hipomagnēmija ¹ , hipofosfatēmija ¹
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs ¹ , trauksme ¹	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ¹ , reibonis ¹	Išēmisks insults ¹
Sirds funkcijas traucējumi		Priekškambaru mirgošana ¹ , tahikardija ¹ , stenokardija ¹
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija ¹	Flebīts ¹ , venozā tromboze ¹
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ¹ , caureja ³ , aizcietējums ¹ , vemšana ³ , sāpes vēderā ¹	Gastrīts ¹ , vēdera uzpūšanās ¹ , dispepsija ¹ , gāzu uzkrāšanās ¹ , paralītisks ileuss ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹	Nātrene ¹
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru darbības traucējumi ¹ , nieru mazspēja ¹
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija ¹ , reakcijas infūzijas ievadīšanas vietā ¹	
Izmeklējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ³ , paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ³ , paaugstināts transamināžu līmenis ² , patoloģiska atrade aknu funkcionālajos izmeklējumos ² , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs ² , paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis ²	Pozitīva atrade Kūmsa testā ³ , paaugstināts gamma glutamiltranspeptidāzes (GGT) līmenis serumā ¹ , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis serumā ¹ , pozitīva atrade <i>Clostridioides</i> testā ²

¹ Specifiskas pacientiem ar komplikētu intraabdominālu infekciju, akūtu pielonefrītu vai komplikētu urīnceļu infekciju, kas saņēma līdz 14 dienas ilgu terapiju ar Zerbaxa (pa 1 g / 0,5 g intravenozi ik pēc 8 stundām).

² Specifiskas pacientiem ar intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, kas saņēma līdz 14 dienas ilgu terapiju ar Zerbaxa (pa 2 g / 1 g intravenozi ik pēc 8 stundām).

³ Attiecas uz visām indikācijām: komplikētām intraabdominālām infekcijām, akūtu pielonefrītu, komplikētām urīnceļu infekcijām un intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju.

Pediatriskā populācija

Drošuma novērtējums pediatriskiem pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam ir balstīts uz divos klīniskajos pētījumos iegūtiem drošuma datiem; šajos pētījumos Zerbaxa terapiju saņēma 70 pacienti ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un 100 pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām (tai skaitā akūtu pielonefrītu). Šiem 170 pediatriskiem pacientiem novērotais drošuma profils kopumā bija līdzīgs drošumam, kāds novērots pieaugušajiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām (tai skaitā akūtu pielonefrītu). Pediatriskajā populācijā tika novērotas trīs papildu nevēlamās blakusparādības - neitropēnija, pastiprināta ēstgriba un disgeizija (visas blakusparādības bija bieži sastopamas). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$ apvienotos 2. fāzes pediatriskajos pētījumos), pacientiem, kuri lietoja Zerbaxa, bija caureja, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis. Dati par drošumu pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam ar komplikētām intraabdominālām infekcijām ir ierobežoti.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko izmeklējumu vērtības

Zerbaxa terapijas laikā var rasties pozitīva atrade tiešajā Kūmsa testā. Klīniskajos pētījumos par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām serokonversija uz pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā tika novērota 0,2 % Zerbaxa lietotāju un 0 % pieaugušo pacientu, kas lietoja salīdzinājuma zāles. Klīniskajā pētījumā par intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, serokonversija uz pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā tika novērota 31,2 % Zerbaxa lietotāju un 3,6 % pieaugušo pacientu, kas saņēma meropenēmu. Klīniskajā pētījumā par bērniem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām serokonversija par pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā Zerbaxa grupā tika konstatēta 45,3 % pacientu, bet meropenēma grupā - 33,3 % pacientu. Klīniskajā pētījumā par bērniem ar komplikētām urīnceļu infekcijām serokonversija par pozitīvu atradi tiešajā Kūmsa testā Zerbaxa grupā tika konstatēta 29,7 % pacientu, bet meropenēma grupā - 8,7 % pacientu. Nevienā klīnisko pētījumu grupā pacientiem, kuriem bija pozitīva atrade tiešajā Kūmsa testā, nebija pierādījumu par hemolīzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par Zerbaxa pārdozēšanu nav. Klīniskos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem ievadītā lielākā viena Zerbaxa reizes deva bija 3 g / 1,5 g ceftolozāna/tazobaktāma.

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc Zerbaxa lietošana un jānodrošina vispārēja uzturošā terapija. Zerbaxa var izvadīt ar hemodialīzi. Ar dialīzi izvadīja aptuveni 66 % ceftolozāna, 56 % tazobaktāma un 51 % M1 tazobaktāma metabolīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi cefalosporīni un penēmi, ATĶ kods: J01DI54.

Darbības mehānisms

Ceftolozāns pieder antibiotiku cefalosporīnu grupai. Ceftolozāns iedarbojas baktericīdi, piesaistoties svarīgām penicilīna saistīšanas olbaltumvielām (PSO), kas izraisa baktēriju šūnapvalka sintēzes inhibīciju un sekojošu šūnas bojāeju.

Tazobaktāms ir bēta laktāms, kas strukturāli radniecīgs penicilīniem. Tas ir daudzu A molekulārās grupas bēta laktamāžu inhibitors, arī CTX-M, SHV un TEM enzīmu inhibitors. Skatīt tālāk.

Rezistences mehānismi

Baktēriju rezistences pret ceftolozānu/tazobaktāmu mehānismi ietver:

- i. ceftozolāna hidrolīzi izraisīt spējīgu un tazobaktāma nenomāktu bēta laktamāžu sintēze (skatīt tālāk);
- ii. penicilīnu piesaistošo proteīnu jeb PSP pārmaiņas.

Tazobaktāms neinhibē nevienu A grupas enzīmu.

Turklāt tazobaktāms neinhibē šādas bēta laktamāzes:

- i. AmpC enzīmus (sintezē *Enterobacterales*);
- ii. serīna grupas karbapenemāzes (piemēram, *Klebsiella pneumoniae* sintezētās karbapenemāzes jeb KPK);
- iii. metallo-bēta laktamāzes (piemēram, *New Delhi* metallo-bēta laktamāzi jeb NDM);
- iv. Amblera D grupas bēta laktamāzes (OXA karbapenemāzes).

Farmakokinētikā/farmakodinamikā (FD) attiecība

Izmantojot dzīvnieku infekcijas modeļus, ir novērots, ka pēc ceftolozāna lietošanas laiks, līdz tā koncentrācija plazmā sasniedz infekciju izraisījušo mikroorganismu minimālo inhibējošo koncentrāciju, ir vislabākais efektivitāti raksturojošais prognostiskais faktors.

Lietojot tazobaktāmu, ir noteikts, ka ar efektivitāti saistītais FD parametrs ir devu lietošanas starplaika procentuālā daļa, kurā tazobaktāma koncentrācija plazmā pārsniedz robežvērtību (%T > robežvērtība). Faktors, kas *in vitro* un *in vivo* neklīniskajos modeļos vislabāk ļāva paredzēt tazobaktāma efektivitāti, bija laiks, kādu tā koncentrācija pārsniedza robežvērtību.

Jūtības testēšanas robežkoncentrācijas

Eiropas Pretmikrobu jutības testēšanas komitejas (EUCAST) noteiktie Minimālās inhibīcijas koncentrācijas robežvērtības ir norādītas tālāk.

		Minimālā inhibējošā koncentrācija (mg/l)	
Patogēns	Infekcijas veids	Jutīgs	Rezistents
<i>Enterobacterales</i>	Komplicētas intraabdominālas infekcijas* Komplicētas urīnceļu infekcijas* Akūts pielonefrīts* Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplicētas intraabdominālas infekcijas* Komplicētas urīnceļu infekcijas* Akūts pielonefrīts* Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija**	≤ 0,5	> 0,5

*Pamatojoties uz 1 g ceftozolāna / 0,5 g tazobaktāma lietošanu intravenozi ik pēc 8 stundām.

****Pamatojoties uz 2 g ceftozolāna / 1 g tazobaktāma lietošanu intravenozi ik pēc 8 stundām.**

Klīniskā efektivitāte pret specifiskiem patogēniem

Klīniskos pētījumos pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas norādīti zem katras indikācijas, kas *in vitro* bija jutīgi pret Zerbaxa:

Komplicētas intraabdominālas infekcijas

Gramnegatīvas baktērijas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampozitīvās baktērijas

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplicētas urīnceļu infekcijas, tostarp pielonefrīts

Gramnegatīvas baktērijas

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Intrahospitālā pneimonija, tostarp ar elpināšanu saistīta pneimonija

Gramnegatīvās baktērijas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Pret tālāk norādītajiem patogēniem klīniska efektivitāte nav pierādīta, lai gan *in vitro* pētījumi liecina, ka, ja nav iegūti rezistences mehānismi, tie varētu būt jutīgi pret Zerbaxa:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

In vitro dati liecina, ka šīs sugas nav jutīgas pret ceftolozānu/tazobaktāmu:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatriskā populācija

Zerbaxa darbība pediatriem pacientiem no dzimšanas (definēta kā gestācijas vecums > 32 nedēļas un ≥ 7 dienas pēc dzimšanas brīža) līdz 18 gadu vecumam tika pētīta divos maskētos, randomizētos, ar aktīvām zālēm kontrolētos klīniskajos pētījumos; vienā pētījumā piedalījās pacienti ar komplikētām intraabdominālām infekcijām (terapija kombinācijā ar metronidazolu), bet otrā pētījumā - pacienti ar komplikētām urīnceļu infekcijām un akūtu pielonefītu. Šo pētījumu primārais mērķis bija noteikt ceftolozāna/tazobaktāma drošumu un panesamību; efektivitāte bija sekundārs aprakstošs mērķa kritērijs. Šajos klīniskajos pētījumos netika uzņemti pacienti līdz 18 gadu vecumam ar aGFĀ < 50 ml/min/1,73 m² (aprēķināts, izmantojot *Bedside Schwartz* vienādojumu). Ļoti ierobežoti bija arī dati par pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam ar komplikētām intraabdominālām infekcijām (viens pacients Zerbaxa grupā). Klīniskas izārstēšanās īpatsvars *TOC* (*test-of-cure*; izārstēšanās noteikšanas) brīdī (MITT) starp pediatriem pacientiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām Zerbaxa grupā bija 80,0% (56/70), bet meropenēma grupā - 100,0 % (21/21). Mikrobioloģiskās izskaušanas īpatsvars *TOC* brīdī (mMITT) starp pediatriem pacientiem ar akūtu pielonefītu un komplikētām urīnceļu infekcijām Zerbaxa grupā bija 84,5 % (60/71), bet meropenēma grupā - 87,5 % (21/24).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zerbaxa vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās intrahospitālās pneimonijas, arī ar elpināšanu saistītas pneimonijas, ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ceftolozāna/tazobaktāma C_{max} un AUC palielinās aptuveni proporcionāli devai, lietojot ceftolozāna vienas devas diapazonā no 250 mg līdz 3 g un tazobaktāma vienas devas diapazonā no 500 mg līdz 1,5 g. Pēc vairākām 1 stundu ilgām i.v. infūzijām, veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju reizi 8 stundās ievadot 1 g / 0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma vai 2 g/1 g ceftolozāna/tazobaktāma līdz pat 10 dienām, nenovēroja reģistrējamu ceftolozāna/tazobaktāma uzkrāšanos. Ceftolozāna vai tazobaktāma eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) nav atkarīgs no devas.

Izkliede

Ceftolozāna un tazobaktāma saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir maza (attiecīgi aptuveni no 16 % līdz 21 % un 30 %). Ceftolozānam/tazobaktāmam vidējais (variāciju koeficients jeb VK%) izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī veseliem, pieaugušiem vīriešiem (n = 51) pēc vienas 1 g/0,5 g i.v. devas ievadīšanas ceftolozānam un tazobaktāmam bija 13,5 l (21 %) un 18,2 l (25 %), attiecīgi līdzīgi ekstracelulārā šķīduma tilpumam.

Pēc 2 g/1 g ceftolozāna/tazobaktāma 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas vai, atbilstoši nieru darbībai pielāgojot devu, ik pēc 8 stundām mākslīgi elpinātiem pieaugušiem pacientiem ar apstiprinātu pneimoniju vai aizdomām par to (N=22) ceftolozāna un tazobaktāma koncentrācija visā dozēšanas intervālā plaušu epitēlija slāņa šķidrums bija augstāka par attiecīgi 8 µg/ml un 1 µg/ml, kas bija vairāk nekā 100 % no dozēšanas intervāla. Ceftolozāna un tazobaktāma vidējā plaušu epitēlija un brīvā plazmas AUC attiecība bija apmēram attiecīgi 50 % un 62 %, un tā līdzinās veseliem pieaugušiem cilvēkiem novērotajai (apmēram attiecīgi 61 % un 63 %), saņemot 1 g/0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma.

Biotransformācija

Ceftolozānu izvada ar urīnu kā nemainītu pamatvielu, tādēļ netiek novērota tā metabolizācija reģistrējamā apjomā. Tazobaktāma bēta laktāmu gredzenu hidrolizē, veidojot farmakoloģiski neaktīvu tazobaktāma metabolītu M1.

Eliminācija

Ceftolozānu, tazobaktāmu un tazobaktāma metabolītu M1 eliminē nierēs. Veseliem, pieaugušiem vīriešiem pēc vienas 1 g/0,5 g ceftolozāna/tazobaktāma i.v. devas ievadīšanas vairāk nekā 95 % ceftolozāna izvadīja ar urīnu kā nemainītu pamatvielu. Vairāk nekā 80 % tazobaktāma izvadīja kā

patstāvīgu, bet atlikušo daudzumu – kā tazobaktāma metabolītu M1. Pēc vienas ceftolozāna/tazobaktāma devas ievadīšanas ceftolozāna nieru klīrenss (3,41–6,69 l/h) bija līdzīgs plazmas klīrensam (4,10–6,73 l/h) un līdzīgs nesaistītas frakcijas glomerulu filtrācijas ātrumam, norādot, ka ceftolozānu eliminē caur nierēm glomerulārās filtrācijas veidā.

Veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju ceftolozāna un tazobaktāma vidējais galīgais eliminācijas puslaiks ir attiecīgi aptuveni 3 stundas un 1 stunda.

Linearitāte/nelinearitāte

Ceftolozāna/tazobaktāma C_{max} un AUC palielinās proporcionāli devai. Ceftolozāna/tazobaktāma līmenis plazmā pēc vairākām i.v. infūzijām līdz 2,0 g/1,0 g, kas veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju ievadīti reizi 8 stundās līdz 10 dienām, nepalielinājās ievērojami. Ceftolozāna eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir neatkarīgs no devas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Ceftolozānu/tazobaktāmu un tazobaktāma metabolītu M1 eliminē nierēs.

Pieaugušajiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju, ceftolozāna devas normalizētais ģeometriskais vidējais AUC palielinājās attiecīgi līdz 1,26, 2,5 un 5 reizēm. Attiecīgais tazobaktāma devas normalizētais ģeometriski vidējais AUC palielinājās aptuveni līdz 1,3, 2 un 4 reizēm. Lai saglabātu pacientiem ar normālu nieru funkciju nemainīgu sistēmisko iedarbību, deva jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, tā izveda aptuveni divas trešdaļas no ievadītās ceftolozāna/tazobaktāma devas. Ieteicamā deva hemodializētiem pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā un komplikētu intraabdominālu infekciju vai komplikētu urīnceļu infekciju (tai skaitā akūtu pielonefrītu) ir viena piesātinošā deva 500 mg/250 mg ceftolozāna/tazobaktāma, pēc tam uzturošā deva 100 mg/50 mg ceftolozāna/tazobaktāma, ko ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku. Intrahospitālās pneimonijas, tostarp ar elpināšanu saistītas pneimonijas, gadījumā ieteicamā deva pieaugušajiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, ir viena piesātinošā deva 1,5 g/0,75 g ceftolozāna/tazobaktāma, pēc tam uzturošā deva 300 mg/150 mg ceftolozāna/tazobaktāma, ko ievada reizi 8 stundās atlikušo ārstēšanas laiku. Ja pacientam veic hemodialīzi, deva jāievada nekavējoties pēc hemodialīzes pabeigšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pastiprināts renālais klīrenss

Pēc vienreizējas 1 stundu ilgas ceftolozāna/tazobaktāma intravenozas infūzijas 2 g/1 g devā kritiski slimiem pieaugušajiem ar CrCl, kas bija vismaz 180 ml/min (N=10), ceftolozāna un tazobaktāma vidējais terminālais pusperiods bija attiecīgi 2,6 stundas un 1,5 stundas. Nesaistītā ceftolozāna koncentrācija plazmā pārsniedza 8 µg/ml vairāk nekā 70 % 8 stundu laikā; nesaistītā tazobaktāma koncentrācija pārsniedza 1 µg/ml vairāk nekā 60 % 8 stundu laikā. Pieaugušajiem ar intrahospitālo pneimoniju, tostarp ar elpināšanu saistītu pneimoniju, un pastiprinātu renālo klīrensu ceftolozāna/tazobaktāma devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā ceftolozāns/tazobaktāms nav iesaistīti aknu metabolismā, nav paredzams, ka ceftolozāna/tazobaktāma sistēmisko klīrensu ietekmēs aknu darbības traucējumi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lietojot ceftolozānu/tazobaktāmu, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ceftolozāna/tazobaktāma populācijas farmakokinētikas analīzē attiecībā uz vecumu klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības netika novērotas. Pamatojoties tikai uz vecumu, ceftolozāna/tazobaktāma deva nav jāpielāgo.

Pediatriskie pacienti

Ieteikumus par Zerbaxa devu pediatriskiem pacientiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tai skaitā pielonefrītu, skatīt 4.2. apakšpunkta 2. tabulā.

Ceftolozāna un tazobaktāma farmakokinētika pediatriskiem pacientiem (līdz 18 gadu vecumam) tika noteikta vienā 1. fāzes pētījumā (par pierādītu vai iespējamu gramnegatīvu infekciju) un divos 2. fāzes pētījumos (par komplikētām intraabdominālām infekcijām un komplikētām urīnceļu infekcijām, tai skaitā pielonefrītu). Lai noteiktu pediatriskās individuālās līdzsvara koncentrācijas AUC un $C_{\max}$ vērtības, kā arī veiktu simulāciju par vēlamās vērtības sasniegšanas FK/FD varbūtību (*PK/PD probability of target attainment; PTA*), šo trīs pētījumu dati tika apvienoti un tika veikta populācijas farmakokinētiskā modelēšana.

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar komplikētām intraabdominālām infekcijām vai komplikētām urīnceļu infekcijām ceftolozāna un tazobaktāma individuālās līdzsvara koncentrācijas AUC un $C_{\max}$ vērtības kopumā bija līdzīgas vērtībām, kādas noteiktas pieaugušajiem. Pieredze par ceftolozāna un tazobaktāma lietošanu pediatriskiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežota. Šīs vecumgrupas pediatriskiem pacientiem ieteiktās dozēšanas shēmas ir balstītas uz populācijas farmakokinētikas modeļu simulācijām, un nav gaidāms, ka līdzsvara koncentrācijas AUC un $C_{\max}$ vērtības pediatriskiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam atšķirsies no gados vecākiem bērniem vai pieaugušajiem.

Klīniskie farmakokinētiskie dati par pediatriskiem pacientiem ar $aGF\bar{A} \leq 50$ ml/min/1,73 m² komplikētu intraabdominālu infekciju vai komplikētu urīnceļu infekciju gadījumā nebija pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par dozēšanas shēmu pediatriskiem pacientiem ar $aGF\bar{A} \leq 50$ ml/min/1,73 m².

Dzimums

Ceftolozāna/tazobaktāma populācijas farmakokinētikas analīzē ceftolozānam un tazobaktāmam nenovēroja klīniski nozīmīgas AUC atšķirības. Pamatojoties uz dzimumu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Etniskā piederība

Ceftolozāna/tazobaktāma farmakokinētiskās analīzes populācijā baltās rases pārstāvjiem nenovēroja klīniski nozīmīgas ceftolozāna/tazobaktāma AUC atšķirības, salīdzinot ar citām etniskajām grupām. Pamatojoties uz rasi, devas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti pieaugušiem un juveniliem dzīvniekiem vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Kancerogenitātes pētījumi ar ceftolozānu/tazobaktāmu nav veikti.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajiem līdzīgus iedarbības lielumus, un klīniski nozīmīgas bija šādas: žurkām grūsnības un barošanas ar krūti laikā ievadītu ceftolozānu devās 300 un 1 000 mg/kg/dienā saistīja ar samazinātu satrūkšanās reakciju uz skaņas kairinājumu 60. postnatālajā dienā (PND) vīriešu dzimtes mazulīem. Žurkām ievadīta 300 mg/kg dienas deva tika saistīta ar ceftolozāna koncentrācijas plazmā (AUC) vērtību, kas bija mazāka par ceftolozāna plazmas AUC vērtību, cilvēkam lietojot lielākajā devā – pa 2 g ik pēc 8 stundām.

Pēc intraperitoneālas tazobaktāma ievadišanas žurkām bija traucēta perinatālā un postnatālā attīstība (samazināta mazuļa ķermeņa masa, nedzīvi dzimušu mazuļu daudzuma palielināšanās, mazuļu mirstības pieaugums), kas ir saskaņā ar mātes toksicitāti.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumi uzrādīja, ka viena no aktīvajām vielām ceftolozāns var apdraudēt virszemes ūdeņu organismus (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Arginīns
Citronskābe, bezūdens

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām istabas temperatūrā vai 4 dienām, uzglabājot 2 līdz 8 °C temperatūrā. Zāles ir jutīgas pret gaismu un jāsiglāz no gaismas tad, kad tās netiek uzglabātas oriģinālajā kastītē.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto tūlīt pēc sagatavošanas. Ja zāles nelieto tūlīt, lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un lietošanas apstākļiem, kas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml flakons (I tipa caurspīdīgs stikls) ar aizbāzni (brombutila gumija) un noņemamu vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptiska metode.

Devu sagatavošana

Pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai katrā flakonā izšķīdina 10 ml ūdens injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un flakonu pēc ūdens vai nātrija hlorīda šķīduma pievienošanas viegli sakrata, lai izšķīdinātu pulveri. Galīgais tilpums ir aptuveni 11,4 ml katrā flakonā. Galīgā koncentrācija ir aptuveni 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma) katrā flakonā.

UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.

Zerbaxa šķīdums infūzijām ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens.

Šķīduma krāsa šādā diapazonā neietekmē medikamenta iedarbīgumu.

Ieteicamās Zerbaxa lietošanas shēmas atkarībā no indikācijas un nieru darbības skatīt

4.2. apakšpunktā. Katra veida devas sagatavošanas apraksts sniegts zemāk.

Instrukcijas par pieaugušajiem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ:

Lai pagatavotu vienu 2 g ceftolozāna/1 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no diviem flakoniem ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no viena flakona) un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 1,5 g ceftolozāna/0,75 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no viena flakona ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no flakona) un 5,7 ml no otra flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 1 g ceftolozāna/0,5 g tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. Visu sagatavotā flakona saturu (aptuveni 11,4 ml) ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 500 mg ceftolozāna/250 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 5,7 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 300 mg ceftolozāna/150 mg tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet 3,5 ml no flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 250 mg ceftolozāna/125 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 2,9 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 100 mg ceftolozāna/50 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 1,2 ml satura ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Instrukcijas par bērniem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ vai INFŪZIJU ŠĻIRCĒ:

PIEZĪME: Turpmāk aprakstītajā procedūrā norādītās darbības, kas jāveic, lai sagatavotu 100 ml koncentrēta šķīduma ar galīgo koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma. Šī koncentrētā šķīduma tilpums, kāds jāievada pediatriskam pacientam, tiks noteikts, atbilstoši devu aprēķinot atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Turpmāk detalizēti aprakstītas veicamās darbības un aprēķini.

1. Koncentrēta šķīduma (100 ml ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma) sagatavošana:
Izmantojot šļirci, atvelciet visu saturu (aptuveni 11,4 ml) no flakona ar izšķīdinātu pulveri un ievadiet to infūziju maisā, kurā ir 89 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.
2. Nepieciešamā koncentrētā infūziju šķīduma tilpuma sagatavošana:
 - a. Aprēķiniet Zerbaxa daudzumu (mg), kāds jāņem, lai pediatrikam pacientam ievadītu nepieciešamo devu. Balstoties uz šo miligramos izteikto devu, aprēķiniet nepieciešamo 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma koncentrētā šķīduma tilpumu. Lai pārlielinātos par aprēķinu pareizību, iegūtos rezultātus salīdziniet ar 5. tabulā dotajiem datiem. Ievērojiet, ka tabulā NAV visas iespējamās aprēķinātās devas, taču to var izmantot, lai noteiktu aptuveno tilpumu un pārlielinātos par aprēķinu pareizību.
 - b. Atbilstoši aprēķināto koncentrētā šķīduma tilpumu pārnesiet atbilstoša izmēra infūziju maisā vai infūziju šļircē. 5. tabulā norādītās vērtības ir aptuvenas, un mazāku tilpumu gadījumā tās var būt jānoapaļo līdz atbilstoša izmēra šļirces tuvākajai iedaļai.

5. tabula. Zerbaxa sagatavošana pediatrikiem pacientiem (no piedzimšanas* līdz 18 gadu vecumam) no 100 ml koncentrēta šķīduma ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma

Zerbaxa deva (mg/kg)	Ķermeņa masa (kg)	Aprēķinātais ceftolozāna daudzums (mg)	Aprēķinātais tazobaktāma daudzums (mg)	Pacientiem ievadāmais koncentrētā šķīduma tilpums (ml)
20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma**	50 un vairāk	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

*Definēta kā gestācijas vecums >32 nedēļas un ≥ 7 dienas pēc dzimšanas brīža.

**Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg un aGFĀ > 50 ml/min/1,73 m² nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

Vienai no aktīvajām vielām ceftolozānam var būt kaitīga ietekme, ja tā nonāk ūdens vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu). Neizmetiet neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1032/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015.gada 18.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 17.aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
ceftolozan / tazobactam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna, un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, arginīns, bezūdens citronskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1032/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA UZLĪME FLAKONAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris koncentrātam
ceftolozan / tazobactam

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zerbaxa 1 g / 0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *ceftolozan / tazobactam*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zerbaxa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zerbaxa lietošanas
3. Kā lietot Zerbaxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zerbaxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zerbaxa un kādam nolūkam to lieto

Zerbaxa ir zāles dažādu bakteriālu infekciju ārstēšanai. Tas satur divas aktīvās vielas:

- ceftolozānu – antibiotisku līdzekli, kas pieder pie “cefalosporīnu” grupas un kas iznīcina noteiktas infekciju iespējami izraisošas baktērijas;
- tazobaktāmu, kas bloķē noteiktu enzīmu, ko dēvē par “bēta laktamāzēm”, darbību. Šo enzīmu dēļ baktērijas ir rezistentas pret ceftolozānu, sašķeļot antibiotiku, pirms tā sāks darboties. Tazobaktāms palīdz ceftolozānam efektīvāk iznīcināt baktērijas, bloķējot šo enzīmu darbību.

Zerbaxa lieto visu vecuma grupu pacientiem, lai ārstētu komplikētas infekcijas vēdera dobumā, nierēs un urīnceļu sistēmā.

Pieaugušajiem Zerbaxa lieto, lai ārstētu arī plaušu infekciju, ko sauc par “pneimoniju”.

2. Kas Jums jāzina pirms Zerbaxa lietošanas

Nelietojiet Zerbaxa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ceftolozānu, tazobaktāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret zālēm, kuras dēvē par “cefalosporīniem”;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija (piemēram, stipra ādas lobīšanās, sejas, roku, pēdu, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums vai apgrūtināta rīšana vai elpošana) pret dažām citām antibiotikām (piemēram, pret penicilīniem vai karbapenēmiem).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zerbaxa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja zināt, ka Jums ir vai iepriekš ir bijusi alerģija pret cefalosporīniem, penicilīniem vai citām antibiotikām.

Ja Zerbaxa lietošanas laikā Jums sākas caureja, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Zerbaxa lietošanas laikā vai arī vēlāk var rasties baktēriju, kas nav jutīgas pret Zerbaxa vai sēnītes izraisītas infekcijas. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt kāda cita infekcija.

Ārstēšana ar Zerbaxa dažreiz var izraisīt antivielu ražošanu, kas var reaģēt ar Jūsu eritrocītiem. Ja Jums ir teikts, ka Jums ir izmainīti asinsanalīžu rādītāji (saukti par Kūmsa testu), pastāstiet savam ārstam, ka lietojat vai nesen esat lietojis Zerbaxa.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles pneimonijas ārstēšanai nedrīkst lietot par 18 gadiem jaunāki bērni, jo šajā vecuma grupā par lietošanu šīs infekcijas ārstēšanai nav pietiekami daudz informācijas.

Citas zāles un Zerbaxa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var mijiedarboties ar ceftolozānu un tazobaktāmu. Tostarp:

- probenecīds (zāles podagras ārstēšanai). Tās var paildzināt laiku, kad tazobaktāmu izvada no organisma.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts ieteiks, vai Jums jālieto Zerbaxa grūtniecības laikā.

Ja barojat bērnu ar krūti, ārsts Jums ieteiks pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/apturēt Zerbaxa terapiju, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumus bērnam un terapijas ieguvumus Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zerbaxa lietošana var izraisīt reiboni, kas savukārt var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zerbaxa satur nātriju

Šīs zāles satur 230 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 11,5 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Flakons, kas sagatavots ar 10 ml 0,9 % nātrija hlorīda (fizioloģiskā šķīduma) injekcijām, satur 265 mg nātrija. Tas ir līdzvērtīgi 13,3 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Zerbaxa

Ārsts vai medicīnas aprūpes speciālists ievadīs šīs zāles infūzijas veidā (infūzija vienu stundu) vienā no Jūsu vēnām. Saņemtā zāļu deva ir atkarīga no tā, vai Jums ir vai nav nieru darbības traucējumi.

Deva ir atkarīga no Jūsu infekcijas veida, ķermeņa daļas, kurā tā radusies, un infekcijas smaguma pakāpes. Ārsts pieņems lēmumu par to, kāda deva Jums nepieciešama.

Lietošana pieaugušajiem

Ieteicamā Zerbaxa deva ir 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma vai 2 g ceftolozāna un 1 g tazobaktāma reizi 8 stundās, ievadot kādā no Jūsu vēnām (tieši asinsritē).

Atkarībā no infekcijas smaguma un atrašanās vietas, kā arī Jūsu organisma atbildes reakcijas uz ārstēšanu, ārstēšana ar Zerbaxa parasti ilgst no 4 līdz 14 dienām.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Zerbaxa ieteicamā deva ir 20 mg/kg ceftolozāna un 10 mg/kg tazobaktāma ik pēc 8 stundām; deva tiek ievadīta vēnā (tieši asinīs). Deva nedrīkst pārsniegt 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma.

Atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes un atrašanās vietas, kā arī organisma atbildes reakcijas uz ārstēšanu, Zerbaxa parasti jālieto 5 līdz 14 dienas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārsts var samazināt Zerbaxa devu un lemt, cik bieži Zerbaxa ievadīt. Iespējams, ārsts liks Jums veikt asinsanalīzes, lai pārliecinātos, ka saņemat pareizu devu, īpaši tad, ja šīs zāles jālieto ilglaicīgi.

Ja esat lietojis Zerbaxa vairāk, nekā noteikts

Tā kā šīs zāles ievada ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists, maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz Zerbaxa. Taču, ja Jums ir radušās šaubas, nekavējoties informējiet par to ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat lietot Zerbaxa

Ja Jūs domājat, ka neesat saņēmis Zerbaxa devu, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas šādi simptomi, jo var būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība:

- Pēkšņs lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums; stipri izsitumi un rīšanas vai elpošanas grūtības. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (anafilakse) un var būt dzīvībai bīstamas.
- Caureja, kas kļūst stiprāka vai nebeidzas, vai asiņaini vai gļotaini izkārnījumi Zerbaxa lietošanas laikā vai vēlāk. Šajā situācijā Jums nevajadzētu lietot zāles, kas apstādina vai samazina zarnu darbību.

Pieaugušajiem, kuri zāles saņem komplikētu vēdera dobuma, nieru vai urīnceļu infekcijas ārstēšanai

Bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

Galvassāpes, vēdera sāpes, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, palielināts aknu enzīmu līmenis (asins analīzēs), izsitumi, drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra), asinsspiediena pazemināšanās, kālija līmeņa pazemināšanās (asins analīzēs), noteikta asins šūnu veida, ko dēvē par trombocītiem, skaita palielināšanās, reibonis, trauksme, miega traucējumi, reakcijas ievadīšanas vietā.

Retāk sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

C. difficile baktērijas izraisīts resnās zarnas iekaisums, kuņģa gļotādas iekaisums, vēdera izplešanās, gremošanas traucējumi, pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, zarnu nosprostošanās, sēnīšu infekcija mutes dobumā (piena sēnīte), sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcija, urīnceļu sēnīšu infekcija, paaugstināts cukura (glikozes) līmenis (asins analīzēs), pazemināts magnija līmenis (asins analīzēs), pazemināts fosfātu līmenis (asins analīzēs), išēmisks insults (insultu izraisa samazināta asins plūsma galvas smadzenēs), vēnu kairinājums vai iekaisums injekcijas vietā, venoza tromboze (asins trombs vēnās), samazināts eritrocītu skaits, priekškambaru mirgošana (ātra vai neregulāra sirds darbība), paātrināta sirds darbība, stenokardija (sāpes krūšu kurvī vai sasprindzinājuma sajūta, spiedoša vai smaguma sajūta), niezoši izsitumi vai ādas pietūkums, nātrene, pozitīvs rezultāts Kūmsa testā (asins izmeklējumā, ar kuru nosaka antivielas, kas var vērsties pret Jūsu eritrocītiem), nieru darbības traucējumi, nieru slimība, aizdusa.

Papildu blakusparādības novērotas bērniem un pusaudžiem, kuriem ārstētas komplikētas infekcijas vēdera dobumā, nierēs vai urīnizvades sistēmā

Biežas blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

Pastiprināta ēstgriba, mazs leukocītu skaits, garšas sajūtas pārmaiņas

Pieaugušajiem, kuri zāles saņem plaušu infekcijas (pneimonijas) ārstēšanai

Bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

C. difficile baktērijas izraisīts resnās zarnas iekaisums, caureja, vemšana, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (nosaka asins analīzēs).

Retāk sastopamas nevēlamās blakusparādības (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

C. difficile baktērijas izraisīta infekcija, pozitīva atrade *C. difficile* noteikšanas testā (nosaka fēču analīzē), pozitīva atrade Kūmsa testā (asins izmeklējumā, lai noteiktu antivielas, kas var vērsties pret Jūsu eritrocītiem).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zerbaxa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtus flakonus: Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zerbaxa satur

- Aktīvās vielas ir ceftolozāns un tazobaktāms.
- Katrs flakons satur ceftolozāna sulfātu, kas atbilst 1 g ceftolozāna, un tazobaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g tazobaktāma. Ja nepieciešamā deva pārsniedz 1 g ceftolozāna un 0,5 g tazobaktāma, izmanto divus flakonus.
- Citas palīgvielas ir nātrija hlorīds, arginīns un bezūdens citronskābe.

Zerbaxa ārējais izskats un iepakojums

Zerbaxa ir flakonā pieejams balts līdz iedzeltens pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Zerbaxa pieejams iepakojumā ar 20 ml I tipa dzidra stikla flakoniem ar aizbāzni (brombutila gumija) un noņemamu vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šķīdumu sagatavošana

Katrs flakons paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāievēro aseptiska metode.

Devu sagatavošana

Katru pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonu izšķīdina 10 ml ūdens injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un flakonu pēc ūdens vai nātrija hlorīda šķīduma pievienošanas viegli sakrata, lai izšķīdinātu. Galīgais tilpums ir aptuveni 11,4 ml flakonā. Galīgā koncentrācija ir aptuveni 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozāna un 44 mg/ml tazobaktāma) flakonā.

UZMANĪBU! SAGATAVOTAIS ŠĶĪDUMS NAV PAREDZĒTS TIEŠAI INJEKCIJAI.

Zerbaxa šķīdums infūzijām ir dzidrs un bezkrāsains līdz iedzeltens.

Šķīduma krāsa šādā diapazonā neietekmē medikamenta iedarbīgumu.

Pierādītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc pulvera izšķīdināšanas un atšķaidīšanas ir 24 stundas istabas temperatūrā vai 4 dienas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Šīs zāles ir jutīgas pret gaismu, tādēļ tad, ja tās netiek glabātas oriģinālajā kastītē, tās jāsaugā no gaismas.

Ieteicamās Zerbaxa lietošanas shēmas atkarībā no indikācijas un nieru darbības skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā. Katra veida devas sagatavošanas apraksts sniegts zemāk.

Instrukcijas par pieaugušajiem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ:

Lai pagatavotu vienu 2 g ceftolozāna / 1 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no diviem flakoniem ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no viena flakona) un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 1,5 g ceftolozāna / 0,75 g tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet visu saturu no viena flakona ar izšķīdinātu pulveri (aptuveni 11,4 ml no flakona) un 5,7 ml no otra flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. Visu sagatavotā flakona saturu (aptuveni 11,4 ml) ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes injekcijām.

Lai sagatavotu 500 mg ceftolozāna / 250 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 5,7 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai pagatavotu vienu 300 mg ceftolozāna / 150 mg tazobaktāma devu, ar šļirci atvelciet 3,5 ml no flakona ar izšķīdinātu pulveri un pievienojiet šo šķīdumu infūzijas maisam, kurā ir 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 250 mg ceftolozāna / 125 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 2,9 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Lai sagatavotu 100 mg ceftolozāna / 50 mg tazobaktāma devu, veiciet tālāk norādītās darbības. No sagatavotā flakona 1,2 ml ievelciet šļircē un pievienojiet infūziju maisam, kas satur 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Instrukcijas par bērniem paredzēto devu sagatavošanu INFŪZIJU MAISĀ vai INFŪZIJU ŠĻIRCĒ:

PIEZĪME: Turpmāk aprakstītajā procedūrā norādītās darbības, kas jāveic, lai sagatavotu 100 ml koncentrēta šķīduma ar galīgo koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma. Šī koncentrētā šķīduma tilpums, kāds jāievada pediatrikam pacientam, tiks noteikts, atbilstošo devu aprēķinot atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu). Turpmāk detalizēti aprakstītas veicamās darbības un aprēķini.

1. Koncentrēta šķīduma (100 ml ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma) sagatavošana:
Izmantojot šļirci, atvelciet visu saturu (aptuveni 11,4 ml) no flakona ar izšķīdinātu pulveri un ievadiet to infūziju maisā, kurā ir 89 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (fizioloģiskā šķīduma) vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

2. Nepieciešamā koncentrētā infūziju šķīduma tilpuma sagatavošana:
 - a. Aprēķiniet Zerbaxa daudzumu (mg), kāds jāņem, lai pediatriiskajam pacientam ievadītu nepieciešamo devu. Balstoties uz šo miligramos izteikto devu, aprēķiniet nepieciešamo 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma koncentrētā šķīduma tilpumu. Lai pārlicinātos par aprēķinu pareizību, salīdziniet tos ar 1. tabulā dotajiem datiem. Ievērojiet, ka tabulā NAV visas iespējamās aprēķinātās devas, taču to var izmantot, lai noteiktu aptuveno tilpumu un pārlicinātos par aprēķinu pareizību.
 - b. Atbilstoši aprēķināto koncentrētā šķīduma tilpumu pārnesiet atbilstoša izmēra infūziju maisā vai infūziju šļircē. 1. tabulā norādītās vērtības ir aptuvenas un mazāku tilpumu gadījumā tās var būt jānoapaļo līdz atbilstoša izmēra šļirces tuvākajai iedaļai.

1. tabula. Zerbaxa sagatavošana pediatriiskiem pacientiem (no dzimšanas* līdz 18 gadu vecumam) no 100 ml koncentrēta šķīduma ar koncentrāciju 10 mg/ml ceftolozāna / 5 mg/ml tazobaktāma

Zerbaxa deva (mg/kg)	Ķermeņa masa (kg)	Aprēķinātais ceftolozāna daudzums (mg)	Aprēķinātais tazobaktāma daudzums (mg)	Pacientiem ievadāmais koncentrētā šķīduma tilpums (ml)
20 mg/kg ceftolozāna / 10 mg/kg tazobaktāma**	50 un vairāk	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

*Definēta kā gestācijas vecums >32 nedēļas un ≥ 7 dienas pēc dzimšanas brīža.

**Bērniem ar ķermeņa masu > 50 kg un aGFĀ > 50 ml/min/1,73 m² nedrīkst pārsniegt maksimālo devu, kas ir 1 g ceftolozāna / 0,5 g tazobaktāma.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto tūlīt pēc sagatavošanas. Ja preparātu nelieto tūlīt, lietotājs ir atbildīgs par glabāšanas laiku un lietošanas apstākļiem, kas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Vienai no aktīvajām vielām ceftolozānam var būt kaitīga ietekme, ja tā sasniedz ūdens vidi. Neizmetiet neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus kanalizācijā. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.