

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține sulfat de ceftolozan echivalent cu ceftolozan 1 g și tazobactam sodic echivalent cu tazobactam 0,5 g.

După reconstituirea cu 10 ml solvent, volumul total de soluție din flacon este de 11,4 ml, care conține ceftolozan 88 mg/ml și tazobactam 44 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 10 mmoli (230 mg).

Atunci când pulberea este reconstituită cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), conținutul în sodiu per flacon este de 11,5 mmoli (265 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zerbaxa este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Infecții intraabdominale complicate (vezi pct. 4.4);
- Pielonefrită acută;
- Infecții de tract urinar complicate (vezi pct 4.4).

Zerbaxa este indicat și pentru tratamentul următoarelor infecții la pacienți adulți (18 ani sau peste) (vezi pct. 5.1):

- Pneumonie dobândită în spital (HAP – *hospital-acquired pneumonia*), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP - *ventilator-associated pneumonia*).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de tratament recomandată pentru administrarea intravenoasă în cazul pacienților adulți cu clearance al creatininei > 50 ml/minut este prezentată în funcție de tipul infecției în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza de Zerbaxa administrată intravenos în funcție de tipul de infecție la pacienții adulți (18 ani sau peste) cu clearance al creatininei* > 50 ml/minut

Tipul infecției	Doza	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
Infecție intraabdominală complicată**	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobactam	La interval de 8 ore	1 oră	4-14 zile
Infecție de tract urinar complicată Pielonefrită acută	1 g ceftolozan/ 0,5 g tazobactam	La interval de 8 ore	1 oră	7 zile
Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice***	2 g ceftolozan/ 1 g tazobactam	La interval de 8 ore	1 oră	8-14 zile

*Clearance al creatininei estimat utilizând formula Cockcroft-Gault.

**A se utiliza în asociere cu metronidazol atunci când se suspectează prezența microorganismelor patogene anaerobe.

***A se utiliza în asociere cu un medicament antibacterian activ împotriva microorganismelor Gram-pozitiv, atunci când se știe sau se suspectează faptul că acestea contribuie la procesul infecțios.

Schema de tratament recomandată pentru administrarea intravenoasă în cazul pacienților copii și adolescenți cu valori ale ratei estimate de filtrare glomerulară (RFG_e) > 50 mL/minut/1,73 m² este prezentată în funcție de tipul infecției în Tabelul 2.

Tabelul 2: Doza de Zerbaxa administrată intravenos în funcție de tipul de infecție la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta începând de la naștere* până la sub 18 ani) cu valori ale RFG_e > 50 ml/minut/1,73 m²**

Tipul infecției	Doza	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
Infecție intraabdominală complicată***	20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam până la o doză maximă de 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam****	La interval de 8 ore	1 oră	5-14 zile*****
Infecție de tract urinar complicată Pielonefrită acută	20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam până la o doză maximă de 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam****	La interval de 8 ore	1 oră	7-14 zile*****

*Definită ca vârsta gestațională > 32 săptămâni și ≥ 7 zile postnatal.

**Valoarea RFG_e estimată utilizând ecuația Bedside Schwartz.

***A se utiliza în asociere cu metronidazol atunci când sunt suspectați agenți patogeni anaerobi.

****Copiii cu greutatea corporală > 50 kg nu trebuie să depășească doza maximă de 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam.

*****Durata totală a tratamentului indicat poate include administrarea intravenoasă de Zerbaxa, urmată de tratament oral adecvat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Ținând cont numai de vârstă, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei > 50 ml/minut), nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

La pacienții adulți cu insuficiență renală moderată sau severă, precum și la pacienții adulți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă, doza trebuie ajustată așa cum este menționat în Tabelul 3 (vezi pct. 5.1 și 6.6).

Tabelul 3: Schemele de tratament recomandate pentru Zerbaxa pentru administrare intravenoasă la pacienții adulți (18 ani sau peste) cu clearance al creatininei* ≤ 50 ml/minut

Clearance al creatininei estimat (ml/minut)*	Infecții intraabdominale complicate, infecții de tract urinar complicate și pielonefrită acută**	Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice**
Între 30 și 50	500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam, administrat intravenos la interval de 8 ore	1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam, administrat intravenos la interval de 8 ore
Între 15 și 29	250 mg ceftolozan/125 mg tazobactam, administrat intravenos la interval de 8 ore	500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam, administrat intravenos la interval de 8 ore
Boală renală în stadiu terminal, în hemodializă	O doză unică de încărcare de 500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam, urmată după 8 ore de o doză de întreținere de 100 mg ceftolozan/50 mg tazobactam administrată la interval de 8 ore pentru restul perioadei de tratament (în zilele cu hemodializă, doza trebuie administrată cât mai curând posibil după finalizarea hemodializei)	O doză unică de încărcare de 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam, urmată după 8 ore de o doză de întreținere de 300 mg ceftolozan/150 mg tazobactam administrată la interval de 8 ore pentru restul perioadei de tratament (în zilele cu hemodializă, doza trebuie administrată cât mai curând posibil după finalizarea hemodializei)

*Clearance al creatininei estimat utilizând formula Cockcroft-Gault.

**Toate dozele de Zerbaxa sunt administrate în perfuzie intravenoasă cu durată de peste 1 oră și sunt recomandate pentru toate indicațiile. Durata tratamentului trebuie să urmeze recomandările din Tabelul 1.

Există informații insuficiente pentru a recomanda o schemă de tratament pentru pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată sau severă ($\text{RFGe} \leq 50 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de ceftolozan și tazobactam la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite pentru tratamentul pneumoniei dobândite în spital (HAP), inclusiv al pneumoniei asociate ventilației mecanice (VAP).

Mod de administrare

Zerbaxa este destinat pentru administrare intravenoasă în perfuzie cu durată de peste 1 oră pentru toate dozele.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru incompatibilități, vezi pct. 6.2.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Hipersensibilitate la oricare medicamente antibacteriene de tip cefalosporină;

- Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alte tipuri de medicamente antibacteriene beta-lactamice (de exemplu peniciline sau carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale sunt posibile (vezi pct. 4.3 și 4.8). Dacă în timpul tratamentului cu ceftolozan/tazobactam apare o reacție alergică severă, administrarea medicamentului trebuie oprită și trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte medicamente antibacteriene beta-lactamice pot prezenta, de asemenea, hipersensibilitate la ceftolozan/tazobactam.

Asocierea ceftolozan/tazobactam este contraindicată la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la ceftolozan, tazobactam sau cefalosporine (vezi pct. 4.3).

Asocierea ceftolozan/tazobactam este, de asemenea, contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alte tipuri de medicamente antibacteriene beta-lactamice (de exemplu, peniciline sau carbapeneme) (vezi pct. 4.3).

Asocierea ceftolozan/tazobactam trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de orice alte tipuri de reacție de hipersensibilitate la peniciline sau la alte tipuri de medicamente antibacteriene beta-lactamice.

Efectul asupra funcției renale

La pacienții adulți tratați cu ceftolozan/tazobactam a fost observată o scădere a funcției renale.

Insuficiența renală

Doza de ceftolozan/tazobactam trebuie ajustată ținând cont de funcția renală (vezi pct. 4.2, Tabelul 3).

În studiile clinice pentru indicațiile de infecții intraabdominale complicate, infecții de tract urinar complicate, inclusiv pielonefrită, eficacitatea asocierii ceftolozan/tazobactam a fost mai mică la pacienții adulți cu insuficiență renală moderată, comparativ cu cei cu funcție renală normală sau ușor afectată la momentul inițial.

Pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial trebuie monitorizați frecvent pentru orice modificări ale funcției renale în timpul tratamentului și doza de ceftolozan/tazobactam trebuie ajustată de la caz la caz.

Limitări ale datelor clinice

Pacienții imunocompromiși, pacienții cu neutropenie severă și pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă au fost excluși din studiile clinice.

Infecții intraabdominale complicate

Într-un studiu clinic la pacienți adulți cu infecții intraabdominale complicate, diagnosticul cel mai frecvent a fost perforarea apendicelui sau abces periapendiceal (la 420/970 [43,3%] dintre pacienți), iar 137/420 (32,6%) dintre pacienți au avut peritonită difuză la momentul inițial. Dintre toți pacienții incluși în studiu aproximativ 82% au avut scoruri APACHE II < 10 (scor de evaluare a stării de sănătate cronice și fiziologice acute) și 2,3% au avut bacteriemie la momentul inițial. În cazul pacienților care pot fi evaluați clinic (EC), ratele de vindecare clinică pentru administrarea de ceftolozan/tazobactam au fost de 95,9% la 293 pacienți cu vârsta mai mică de 65 ani și de 87,8% la 82 pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste.

Infecții de tract urinar complicate

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții adulți cu infecție de tract urinar inferior complicată sunt limitate. Într-un studiu clinic randomizat, cu comparator activ, 18,2% (126/693) dintre pacienții care au putut fi evaluați microbiologic (EM) au avut infecție de tract urinar inferior complicată, inclusiv 60/126 dintre pacienți care au fost tratați cu ceftolozan/tazobactam. Unul dintre acești 60 pacienți a avut bacteriemie la momentul inițial.

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile*

Colita asociată medicamentelor antibacteriene și colita pseudomembranoasă au fost raportate la utilizarea de ceftolozan/tazobactam (vezi pct. 4.8). Aceste tipuri de infecție pot varia ca severitate de la infecții ușoare la infecții care pun viața în pericol. Prin urmare, este important ca acest diagnostic să se ia în considerare la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea de ceftolozan/tazobactam. În astfel de circumstanțe, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu ceftolozan/tazobactam și aplicarea măsurilor de susținere, alături de administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile*.

Microorganisme rezistente

Utilizarea asocierii ceftolozan/tazobactam poate favoriza dezvoltarea în exces a microorganismelor rezistente. Dacă în timpul sau după tratament apare suprainfecția, trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Asocierea ceftolozan/tazobactam nu este activă împotriva bacteriilor care produc beta-lactamaze, enzime care sunt capabile să degradeze atât ceftolozanul, cât și să nu fie inhibate de componentul tazobactam (vezi pct. 5.1).

Seroconversia testului antiglobulinic direct (testul Coombs) și riscul potențial de anemie hemolitică

În timpul tratamentului cu ceftolozan/tazobactam poate să apară pozitivarea testului antiglobulinic direct (TAGD) (vezi pct. 4.8). În studiile clinice nu a existat nicio dovadă de hemoliză la pacienții la care a apărut pozitivarea TAGD în timpul tratamentului.

Conținutul de sodiu

Asocierea ceftolozan/tazobactam conține sodiu 230 mg per flacon, echivalent cu 11,5% din aportul zilnic maximum recomandat de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Conținutul flaconului reconstituit cu 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) conține sodiu 265 mg per flacon, echivalent cu 13,3% din aportul zilnic maximum recomandat de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, nu se anticipează interacțiuni medicamentoase semnificative între ceftolozan/tazobactam și substraturile, inhibitorii și inductorii enzimelor citocromului P450 (CYP).

Studiile *in vitro* au demonstrat că ceftolozanul, tazobactamul și metabolitul M1 al tazobactamului nu au inhibat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 și nu au indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, la concentrații plasmatice terapeutice, ceftolozanul și tazobactamul nu au fost substraturi pentru glicoproteina P sau BCRP și tazobactamul nu a fost un substrat pentru OCT2. Datele *in vitro* arată că la concentrații plasmatice terapeutice ceftolozanul nu a inhibat *in vitro* glicoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2-K. Datele *in vitro* arată că la concentrații plasmatice terapeutice nici tazobactamul, nici metabolitul M1 al tazobactamului nu inhibă glicoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 sau transportorii BSEP.

Tazobactam este un substrat pentru OAT1 și OAT3. *In vitro*, tazobactamul a inhibat transportorii umani OAT1 și OAT3 cu valori ale CI_{50} de 118 și respectiv 147 $\mu\text{g/ml}$. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de ceftolozan/tazobactam și furosemid, un substrat al OAT1 și OAT3, nu a crescut în mod semnificativ expunerile plasmatice la furosemid (pentru C_{max} și respectiv ASC, valorile mediilor geometrice sunt de 0,83 și 0,87). Cu toate acestea, substanțele active care inhibă OAT1 sau OAT3 (de exemplu probenecid) pot crește concentrațiile plasmatice ale tazobactamului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea asocierii ceftolozan/tazobactam la femeile gravide sunt inexistente. Tazobactamul traversează bariera feto-placentară. Nu se cunoaște dacă ceftolozanul traversează bariera placentară.

Studiile cu tazobactam la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), fără dovezi de efecte teratogene. Studiile cu ceftolozan la șoareci și șobolani nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere sau teratogenitate. Ceftolozanul administrat la șobolani în timpul gestației și perioadei de alăptare a fost asociat cu o scădere a reacției de tresărire la stimuli auditivi la puii de sex masculin aflați în ziua postnatală (ZPN) 60 (vezi pct. 5.3).

Zerbaxa trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat depășește posibilele riscuri pentru femeia gravidă și făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceftolozanul și tazobactamul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Zerbaxa, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectele ceftolozanului și tazobactamului asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile privind fertilitatea la șobolani nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității și împerecherii după administrarea intraperitoneală de tazobactam sau după administrarea intravenoasă de ceftolozan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zerbaxa poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea Zerbaxa pot să apară amețeli (vezi pct 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice de fază III controlate cu comparator activ, Zerbaxa a fost evaluat în infecțiile intraabdominale complicate și infecțiile de tract urinar complicate (inclusiv pielonefrita) la pacienți adulți.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$ în studiile cumulate de fază III pentru indicațiile de infecții intraabdominale complicate și infecții de tract urinar complicate, inclusiv pielonefrita) apărute la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa au fost greață, cefalee, constipație, diaree și pirexie, acestea fiind în general ușoare sau moderate ca severitate.

În cadrul studiilor clinice de fază III controlate cu comparator activ, Zerbaxa a fost evaluat la pacienți adulți pentru indicația de pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$ în studiul clinic de fază III pentru indicația de pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice) apărute la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa au fost diaree, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei, acestea fiind în general ușoare sau moderate ca severitate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul studiilor clinice efectuate la adulți cu Zerbaxa. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt stabilite conform următoarelor convenții: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Reacții adverse identificate în timpul studiilor clinice la adulți cu ceftolozan/tazobactam

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
Infecții și infestări	Colită cu <i>Clostridioides difficile</i> ²	Candidoză inclusiv la nivel orofaringian și vulvo-vaginal ¹ , colită cu <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , infecție fungică a tractului urinar ¹ , infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> ²
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitoză ¹	Anemie ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie ¹	Hiperglicemie ¹ , hipomagneziemie ¹ , hipofosfatemie ¹
Tulburări psihice	Insomnie ¹ , anxietate ¹	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹ , amețeli ¹	Accident vascular cerebral ischemic ¹
Tulburări cardiace		Fibrilație atrială ¹ , tahicardie ¹ , angină pectorală ¹
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ¹	Flebită ¹ , tromboză venoasă ¹
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee ¹
Tulburări gastro-intestinale	Greață ¹ , diaree ³ , constipație ¹ , vărsături ³ , dureri abdominale ¹	Gastrită ¹ , distensie abdominală ¹ , dispepsie ¹ , flatulență ¹ , ileus paralytic ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii ¹	Urticarie ¹
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală ¹ , disfuncție renală ¹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie ¹ , reacții la nivelul locului de perfuzare ¹	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
Investigații diagnostice	Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei ³ , valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei ³ , valori serice crescute ale transaminazelor ² , valori anormale ale testelor funcției hepatice ² , valori serice crescute ale fosfatazei alcaline ² , valori serice crescute ale gamma-glutamyltransferazei ²	Pozitivarea testului Coombs ³ , valori serice crescute ale gamma-glutamyl transpeptidazei (GGT) ¹ , valori serice crescute ale fosfatazei alcaline ¹ , pozitivarea testului pentru <i>Clostridioides</i> ²

¹ Specifice în cazul indicațiilor de infecții intraabdominale complicate, pielonefrită acută și infecții de tract urinar complicate tratate cu Zerbaxa (doza de 1 g/0,5 g administrată intravenos la interval de 8 ore) timp de până la 14 zile.

² Specifice în cazul indicațiilor de pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice tratate cu Zerbaxa (doza de 2 g/1 g administrată intravenos la interval de 8 ore) timp de până la 14 zile.

³ Corespund tuturor indicațiilor: infecții intraabdominale complicate, pielonefrită acută, infecții de tract urinar complicate și pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la pacienți copii și adolescenți, cu vârsta începând de la naștere până la mai puțin de 18 ani, se bazează pe datele privind siguranța din două studii în care la 70 pacienți cu infecții intraabdominale complicate și la 100 pacienți cu infecții de tract urinar complicate (inclusiv pielonefrită acută) s-a administrat Zerbaxa. Profilul de siguranță la acești 170 pacienți copii și adolescenți a fost, în general, similar cu cel observat la populația adultă cu infecții intraabdominale complicate și infecții de tract urinar complicate (inclusiv pielonefrită acută). Au fost observate trei reacții adverse suplimentare la populația de copii și adolescenți: neutropenie, apetit alimentar crescut și disgeuzie (toate fiind frecvente). Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$ în studiile cumulate de fază II la copii și adolescenți) care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa au fost diaree, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei. Datele privind siguranța la pacienții cu vârsta mai mică de 3 luni cu infecții intraabdominale complicate sunt limitate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori ale testelor de laborator

În timpul tratamentului cu Zerbaxa poate să apară pozitivarea testului Coombs direct. Incidența seroconversiei care determină pozitivarea testului Coombs direct a fost de 0,2% la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa și de 0% la pacienții cărora li s-a administrat comparator, în studiile clinice efectuate la adulți pentru indicațiile de infecții intraabdominale complicate și infecții de tract urinar complicate. Incidența seroconversiei care determină pozitivarea testului Coombs direct a fost de 31,2% la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa și de 3,6% la pacienții cărora li s-a administrat meropenem în studiul clinic efectuat la adulți pentru indicația de pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice. În studiul clinic efectuat la copii și adolescenți pentru indicația de infecție intraabdominală complicată, incidența seroconversiei care determină pozitivarea testului Coombs direct a fost de 45,3% la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa și de 33,3% la pacienții cărora li s-a administrat meropenem. În studiul clinic efectuat la copii și adolescenți pentru indicația de infecție de tract urinar complicată, incidența seroconversiei care determină pozitivarea testului Coombs direct a fost de 29,7% la pacienții cărora li s-a administrat Zerbaxa și de 8,7% la pacienții cărora li s-a administrat meropenem. În studiile clinice, nu a existat nicio dovadă a hemolizei la pacienții care au prezentat pozitivarea testului Coombs direct, în oricare grup de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul cu Zerbaxa. În studiile clinice, cea mai mare doză unică de ceftolozan/tazobactam administrată voluntarilor sănătoși a fost de 3 g/1,5 g.

În cazul unui supradozaj, administrarea Zerbaxa trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament general de susținere. Zerbaxa poate fi eliminat prin hemodializă. Aproximativ 66 % din ceftolozan, 56 % din tazobactam și 51 % din metabolitul M1 al tazobactamului au fost eliminate prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene de uz sistemic, alte cefalosporine și peneme, cod ATC: J01DI54.

Mecanism de acțiune

Ceftolozanul aparține clasei de antimicrobiene denumită cefalosporine. Ceftolozanul exercită activitate bactericidă prin fixarea de proteinele importante care leagă penicilina (PLP), rezultând inhibarea sintezei peretelui celular bacterian și, ulterior, moartea celulei.

Tazobactamul este un beta-lactam înrudit din punct de vedere structural cu penicilinele. Este un inhibitor a numeroase beta-lactamaze de Clasă moleculară A, inclusiv a enzimelor CTX-M, SHV și TEM. A se vedea mai jos.

Mecanisme de rezistență

Mecanismele de rezistență bacteriană la ceftolozan/tazobactam includ:

- i. Producerea de beta-lactamaze care pot hidroliza ceftolozanul și care nu sunt inhibitate de tazobactam (a se vedea mai jos)
- ii. Modificarea proteinelor care leagă penicilina

Tazobactamul nu inhibă toate enzimele de clasă A.

În plus, tazobactamul nu inhibă următoarele tipuri de beta-lactamaze:

- i. enzimele AmpC (produse de Enterobacterales)
- ii. carbapenemazele cu structură de serină (de exemplu carbapenemazele produse de *Klebsiella pneumoniae* [KPC])
- iii. metalo-beta-lactamazele (de exemplu metalo-beta-lactamazele New Delhi [MND])
- iv. beta-lactamazele de clasă D conform sistemului de clasificare Ambler (OXA-carbapenemaze)).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Pentru ceftolozan, perioada de timp în care concentrația plasmatică depășește concentrația minimă inhibitoare a ceftolozanului pentru microorganismul infectant s-a dovedit a fi cel mai bun factor de predicție a eficacității la modelele animale de infecție.

Pentru tazobactam, indicele FD corelat cu eficacitatea a fost determinat a fi procentul din intervalul de valori ale dozei în care concentrația plasmatică de tazobactam depășește o valoare-prag (%T > prag). Perioada de timp în care o concentrație depășește valoarea-prag a fost considerată a fi parametrul care estimează cel mai bine eficacitatea tazobactamului în modelele non-clinice *in vitro* și *in vivo*.

Valori critice ale testării sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) sunt după cum urmează:

Microorganisme patogene	Tipul de infecție	Concentrație minimă inhibitorie (mg/l)	
		Sensibil	Rezistent
Enterobacterales	Infecții intraabdominale complicate* Infecții de tract urinar complicate* Pielonefrită acută* Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Infecții intraabdominale complicate* Infecții de tract urinar complicate* Pielonefrită acută* Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice**	≤ 0,5	> 0,5

*Pe baza administrării intravenoase a 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam la interval de 8 ore.

**Pe baza administrării intravenoase a 2 g ceftolozan/1 g tazobactam la interval de 8 ore.

Eficacitate clinică împotriva microorganismelor patogene specifice

În studiile clinice a fost demonstrată eficacitatea împotriva microorganismelor patogene enumerate pentru fiecare indicație, care au fost sensibile *in vitro* la Zerbaxa:

Infecții intraabdominale complicate

Bacterii Gram-negative

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bacterii Gram-pozitiv

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Infecții de tract urinar complicate, inclusiv pielonefrită

Bacterii Gram-negative

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice

Bacterii Gram-negative

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Eficacitatea clinică nu a fost stabilită împotriva următoarelor microorganisme patogene, deși studiile *in vitro* au sugerat că acestea ar fi sensibile la Zerbaxa în absența mecanismelor de rezistență dobândite:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Datele *in vitro* arată că speciile următoare nu sunt sensibile la ceftolozan/tazobactam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Copii și adolescenți

Zerbaxa a fost evaluat în cadrul a două studii clinice în orb, randomizate, cu comparator activ, la pacienți copii și adolescenți, de la naștere (definită ca vârsta gestațională > 32 săptămâni și ≥ 7 zile postnatal) până la sub 18 ani, unul dintre studii fiind efectuat la pacienți cu infecții intraabdominale complicate (în asociere cu metronidazol), iar celălalt la pacienți cu infecții de tract urinar complicate și pielonefrită acută. Obiectivele principale ale acestor studii au fost de a evalua siguranța și tolerabilitatea ceftolozanului/tazobactamului; eficacitatea a fost un obiectiv final descriptiv secundar. Pacienții cu vârsta sub 18 ani cu valori ale RFG < 50 ml/minut/1,73 m² (estimată utilizând ecuația Bedside Schwartz) au fost excluși din aceste studii clinice. În plus, datele de la pacienții cu vârsta sub 3 luni cu infecții intraabdominale complicate sunt foarte limitate (un pacient în brațul Zerbaxa). Rata de vindecare clinică la TOC (ITM) a fost de 80,0% (56/70) pentru Zerbaxa, comparativ cu 100,0% (21/21) pentru meropenem la pacienții copii și adolescenți cu infecții intraabdominale complicate. Rata de eradicare microbiologică la TOC (ITMm) a fost de 84,5% (60/71) pentru Zerbaxa, comparativ cu 87,5% (21/24) pentru meropenem la pacienții copii și adolescenți cu pielonefrită acută și infecții de tract urinar complicate.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zerbaxa la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în pneumonia dobândită în spital, inclusiv pneumonia asociată ventilației mecanice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile C_{max} și ASC ale asocierii ceftolozan/tazobactam cresc aproximativ proporțional cu doza în intervalul de valori de doze unice de 250 mg până la 3 g pentru ceftolozan și în intervalul de valori de doze unice de 500 mg până la 1,5 g pentru tazobactam. La adulții sănătoși cu funcție renală normală nu se observă o acumulare semnificativă de ceftolozan/tazobactam după mai multe perfuzii i.v. cu ceftolozan/tazobactam 1 g/0,5 g, cu durată de 1 oră sau cu ceftolozan/tazobactam 2 g/1 g, administrate la interval de 8 ore, timp de până la 10 zile. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al ceftolozanului sau tazobactamului este independent de doză.

Distribuție

Legarea ceftolozanului și tazobactamului de proteinele plasmatice umane este scăzută (aproximativ 16 % până la 21 % și, respectiv, 30 %). Volumul de distribuție mediu (coeficient de variație CV %) la starea de echilibru pentru asocierea ceftolozan/tazobactam la adulții sănătoși de sex masculin ($n = 51$), după o doză i.v. unică de 1 g/0,5 g a fost de 13,5 l (21 %) pentru ceftolozan și de 18,2 l (25 %) pentru tazobactam, similar volumului de lichid extracelular.

După administrarea timp de 1 oră de perfuzii intravenoase cu ceftolozan/tazobactam 2 g/1 g sau cu o doză ajustată pe baza funcției renale, la interval de 8 ore, la pacienți adulți ventilați cu pneumonie confirmată sau suspectată ($N=22$), concentrațiile de ceftolozan și tazobactam în lichidul epiteliului pulmonar au fost mai mari de 8 mcg/ml și respectiv, 1 mcg/ml pentru 100% din dozele din intervalul de doze recomandate. Valorile medii ale concentrațiilor ceftolozanului și tazobactamului (ASC) din epiteliul pulmonar, comparativ cu forma liberă în plasmă, au fost de aproximativ 50% și respectiv, 62%, și sunt similare cu cele înregistrate la subiecții adulți sănătoși (aproximativ 61% și respectiv, 63%) cărora li s-a administrat ceftolozan/tazobactam 1 g/0,5 g.

Metabolizare

Ceftolozanul este eliminat în urină ca substanță primară nemodificată și astfel nu pare să fie metabolizat într-o măsură semnificativă. Inelul beta-lactamic al tazobactamului este hidrolizat și formează metabolitul M1 al tazobactamului, inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

Ceftolozanul, tazobactamul și metabolitul M1 al tazobactamului sunt eliminați pe cale renală. După administrarea i.v. a unei doze unice de ceftolozan/tazobactam 1 g/0,5 g la adulții sănătoși de sex masculin, mai mult de 95 % din ceftolozan s-a excretat în urină ca substanță primară nemodificată. Peste 80 % din tazobactam s-a excretat sub formă de compus primar, restul cantității excretându-se sub formă de metabolit M1. După administrarea unei doze unice de ceftolozan/tazobactam, clearance-ul renal al ceftolozanului (3,41 – 6,69 l/oră) a fost similar cu clearance-ul plasmatic (4,10 - 6,73 l/oră) și similar cu rata de filtrare glomerulară pentru fracțiunea nelegată, ceea ce sugerează că ceftolozanul este eliminat la nivel renal prin filtrare glomerulară.

La adulții sănătoși cu funcție renală normală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ceftolozanului și tazobactamului este de aproximativ 3 ore și respectiv 1 oră.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile C_{max} și ASC ale asocierii ceftolozan/tazobactam cresc proporțional cu doza. La adulții sănătoși cu funcție renală normală, valorile plasmatice de ceftolozan/tazobactam nu cresc semnificativ după mai multe perfuzii i.v. cu doze de până la 2,0 g/1,0 g, administrate la interval de 8 ore timp de până la 10 zile. Timpul de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) al ceftolozanului este independent de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Asocierea ceftolozanul/tazobactam și metabolitul M1 al tazobactamului se elimină pe cale renală.

Media geometrică normalizată a ASC în funcție de doza de ceftolozan a crescut de până la 1,26 ori, 2,5 ori și 5 ori la adulții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu adulții sănătoși cu funcție renală normală. Media geometrică normalizată a ASC în funcție de doza corespunzătoare de tazobactam a crescut de până la aproximativ 1,3 ori, 2 ori și 4 ori. Pentru a menține expuneri sistemice similare celor ale persoanelor cu funcție renală normală, este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

La adulții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă, aproximativ două treimi din doza administrată de ceftolozan/tazobactam se elimină prin hemodializă. La adulții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă cu infecții intraabdominale complicate sau infecții de tract urinar complicate (inclusiv pielonefrită acută), doza recomandată este o doză unică de încărcare de ceftolozan/tazobactam 500 mg/250 mg urmată de o doză de întreținere de ceftolozan/tazobactam 100 mg/50 mg, administrată la interval de 8 ore pentru restul perioadei de tratament. La adulții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă cu pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice, doza recomandată este o doză unică de încărcare de ceftolozan/tazobactam 1,5 g/0,75 g, urmată de o doză de întreținere de ceftolozan/tazobactam 300 mg/150 mg, administrată la interval de 8 ore pentru restul perioadei de tratament. Dacă se efectuează hemodializă, doza trebuie administrată imediat după finalizarea dializei (vezi pct. 4.2).

Clearance renal augmentat

După administrarea timp de 1 oră a unei singure perfuzii intravenoase cu ceftolozan/tazobactam 2 g/1 g la adulți cu boală renală în stadiu terminal, cu Cl_{Cr} mai mare sau egal cu 180 ml/minut ($N=10$), valorile medii ale timpilor terminali de înjumătățire plasmatică pentru ceftolozan și tazobactam au fost de 2,6 ore și respectiv, 1,5 ore. Concentrațiile plasmatice ale formei libere de ceftolozan au fost mai mari de 8 mcg/ml, în peste 70% din perioada de 8 ore; concentrațiile formei libere de tazobactam au fost mai mari de 1 mcg/ml, în peste 60% din perioada de 8 ore. Nu se recomandă ajustarea dozei de ceftolozan/tazobactam la adulții cu pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice cu clearance renal augmentat.

Insuficiență hepatică

Întrucât asocierea ceftolozan/tazobactam nu este supusă metabolizării hepatice, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să influențeze clearance-ul sistemic al asocierii ceftolozan/tazobactam. Nu se recomandă ajustarea dozei de ceftolozan/tazobactam la subiecții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale pentru asocierea ceftolozan/tazobactam, nu s-au observat diferențe relevante clinic ale expunerii corelate cu vârsta. Nu se recomandă ajustarea dozei de ceftolozan/tazobactam ținând cont numai de vârstă.

Copii și adolescenți

Pentru recomandări privind doza de Zerbaxa la pacienți copii și adolescenți cu infecții intraabdominale complicate și infecții de tract urinar complicate, inclusiv pielonefrită, se va consulta Tabelul 2 de la pct. 4.2.

Farmacocinetica ceftolozanului și a tazobactamului la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) a fost evaluată într-un studiu de fază 1 (în infecția cu bacterii Gram-negative dovedită sau suspectată) și în două studii de fază 2 (în infecții intraabdominale complicate și în infecții de tract urinar complicate, inclusiv pielonefrită). Datele din cadrul acestor trei studii au fost reunite și a fost realizată modelarea farmacocinetică populațională pentru a estima ASC și C_{max} individuale, pentru copii și adolescenți, la starea de echilibru și pentru a efectua simulări pentru a evalua probabilitatea PK/PD de atingere a țintei (*probability of target attainment* - PTA).

ASC și $C_{\max}$ individuale la starea de echilibru pentru ceftolozan și tazobactam, la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 2 și sub 18 ani, cu infecții intraabdominale complicate sau infecții de tract urinar complicate au fost în general similare cu cele de la adulți. Există experiență limitată privind utilizarea ceftolozanului și a tazobactamului la pacienți copii cu vârsta sub 2 ani. Schemele de tratament recomandate la acești pacienți copii și adolescenți au fost bazate pe simulări efectuate folosind modele farmacocinetice populaționale și nu se așteaptă diferențe relevante clinic în ceea ce privește ASC și $C_{\max}$ la starea de echilibru între pacienții copii cu vârsta sub 2 ani și copiii mai mari și adulți.

Nu au existat suficiente date clinice de farmacocinetică la pacienții copii și adolescenți cu $\text{RFG} \leq 50 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$ cu infecții intraabdominale complicate sau infecții de tract urinar complicate pentru a recomanda o schemă de tratament pentru pacienții copii și adolescenți cu $\text{RFG} \leq 50 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$.

Sex

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale pentru asocierea ceftolozan/tazobactam, nu s-au observat diferențe relevante în ceea ce privește ASC pentru ceftolozan și tazobactam. Nu se recomandă ajustarea dozei pe baza sexului.

Rasă

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale pentru asocierea ceftolozan/tazobactam, nu s-au observat diferențe relevante în ceea ce privește ASC pentru ceftolozan/tazobactam pentru pacienții aparținând rasei albe, comparativ cu alte rase. Nu se recomandă ajustarea dozei pe baza rasei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate la animale adulte sau tinere sau genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ceftolozan/tazobactam.

În studiile non-clinice au fost observate efecte doar la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori ale expunerii similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: ceftolozanul administrat la șobolani în timpul gestației și perioadei de alăptare a fost asociat cu o scădere a reacției de tresărire la stimuli auditivi la puii de sex masculin aflați în ziua postnatală (ZPN) 60, la doze materne de 300 și 1 000 mg/kg și zi. O doză de 300 mg/kg și zi la șobolani a fost asociată cu o valoare a expunerii plasmatice (ASC) a ceftolozanului mai mică comparativ cu valoarea ASC plasmatică a ceftolozanului la cea mai mare doză recomandată la om de 2 g, administrată la interval de 8 ore.

Dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (greutate scăzută a puilor, creștere a numărului de pui născuți morți, creștere a mortalității în rândul puilor) concomitent cu toxicitatea maternă după administrarea intraperitoneală de tazobactam la șobolan.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că una dintre substanțele active, ceftolozan, poate prezenta un risc pentru organismele acvatice din apele de suprafață (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Arginină
Acid citric anhidru

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 24 ore la temperatura camerei sau 4 zile la temperaturi de 2 până la 8 °C. Medicamentul este fotosensibil și trebuie protejat de lumină atunci când nu este păstrat în ambalajul original.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la temperaturi de 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 20 ml (sticlă transparentă, de tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și sigiliu detașabil.

Cutie cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Pentru prepararea soluției perfuzabile, trebuie să se respecte tehnica aseptică.

Prepararea dozelor

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă din fiecare flacon este reconstituită cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) per flacon; după reconstituire, se agită ușor flaconul pentru a dizolva pulberea. Volumul final este de aproximativ 11,4 ml per flacon. Concentrația rezultată este de aproximativ 132 mg/ml (ceftolozan 88 mg/ml și tazobactam 44 mg/ml) per flacon.

ATENȚIE: SOLUȚIA RECONSTITUITĂ NU ESTE DESTINATĂ PENTRU INJECTARE DIRECTĂ.

Soluția perfuzabilă de Zerbaxa este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Variațiile de culoare care se încadrează în acest interval nu afectează potența medicamentului.

A se vedea pct. 4.2 pentru schemele de tratament recomandate cu Zerbaxa pe baza indicației și a funcției renale. Modul de preparare pentru fiecare doză este prezentat mai jos.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adulți în SAC DE PERFUZIE:

Pentru prepararea dozei de 2 g ceftolozan/1 g tazobactam: se extrage întregul conținut reconstituit din două flacoane (aproximativ 11,4 ml per flacon) utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.

Pentru prepararea dozei de 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam: se extrage întregul conținut reconstituit dintr-un flacon (aproximativ 11,4 ml per flacon) și 5,7 ml din conținutul reconstituit din al doilea flacon utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.

Pentru prepararea dozei de 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam: se extrage întregul conținut reconstituit (aproximativ 11,4 ml) al flaconului utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.

Pentru prepararea dozei de 500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam: se extrage 5,7 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 300 mg ceftolozan/150 mg tazobactam: se extrage 3,5 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 250 mg ceftolozan/125 mg tazobactam: se extrage 2,9 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 100 mg ceftolozan/50 mg tazobactam: se extrage 1,2 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru copii și adolescenți în PUNGA DE PERFUZIE sau în SERINGA DE PERFUZIE:

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru a prepara 100 ml de soluție stoc cu o concentrație finală de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam. Volumul acestei soluții stoc care urmează să fie administrat pacientului copil sau adolescent va fi bazat pe calcularea dozei adecvate în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2). Sunt furnizați pașii și calculele detaliate.

1. Pregătirea soluției stoc (100 ml de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam):
Se extrage întregul conținut reconstituit (aproximativ 11,4 ml) al flaconului utilizând o seringă și se adaugă într-o pungă de perfuzie care conține 89 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (soluție salină normală) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.
2. Pregătirea volumului necesar de soluție stoc perfuzabilă:
 - a. Se calculează cantitatea adecvată de Zerbaxa (în mg) pentru a administra doza necesară pacientului copil sau adolescent. Pe baza acestei doze în mg, se calculează volumul adecvat de soluție stoc de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam care urmează să fie administrat. A se consulta Tabelul 5 de mai jos pentru a confirma calculele. A se reține că tabelul NU include toate dozele calculate posibile, dar poate fi utilizat pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica calculul.
 - b. Se transferă un volum calculat corespunzător de soluție stoc într-o pungă de perfuzie sau într-o seringă de perfuzie de dimensiuni adecvate. Valorile prezentate în Tabelul 5 sunt aproximative și poate fi necesar să se rotunjească la cel mai apropiat semn de gradație al unei seringi de dimensiuni adecvate pentru volume mai mici.

Tabelul 5: Prepararea Zerbaxa pentru pacienți copii și adolescenți (cu vârsta începând de la naștere* până la sub 18 ani) din 100 ml de soluție stoc cu 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam

Doza de Zerbaxa (mg/kg)	Greutate corporală (kg)	Cantitatea calculată de ceftolozan (mg)	Cantitatea calculată de tazobactam (mg)	Volum de soluție stoc pentru a fi administrat pacientului (ml)
20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam**	50 și peste	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

*Definită ca vârsta gestațională > 32 săptămâni și ≥ 7 zile postnatal.

**Copiii cu greutatea > 50 kg și cu RFG > 50 ml/minut/1,73 m² nu trebuie să depășească doza maximă de 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam.

Una dintre substanțele active, ceftolozan, poate avea efecte dăunătoare dacă ajunge în mediul acvatic (vezi pct. 5.3). Nu aruncați niciun medicament neutilizat sau material rezidual pe calea apei. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1032/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
ceftolozan/tazobactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține sulfat de ceftolozan echivalent cu ceftolozan 1 g și tazobactam sodic echivalent cu tazobactam 0,5 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, arginină, acid citric anhidru

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1032/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulbere pentru concentrat
ceftolozan/tazobactam

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zerbaxa 1 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă ceftolozan/tazobactam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zerbaxa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerbaxa
3. Cum să luați Zerbaxa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zerbaxa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zerbaxa și pentru ce se utilizează

Zerbaxa este un medicament utilizat pentru a trata o serie de infecții bacteriene. Acesta conține două substanțe active:

- ceftolozan, un antibiotic care aparține grupului de medicamente denumit „cefalosporine” și care poate omorî anumite bacterii ce pot provoca infecții;
- tazobactam, care blochează acțiunea anumitor enzime denumite beta-lactamaze. Aceste enzime fac bacteriile rezistente la ceftolozan, prin descompunerea antibioticului înainte de a putea acționa. Prin blocarea acțiunii acestor enzime, tazobactamul face ceftolozanul mai eficient în omorârea bacteriilor.

Zerbaxa se utilizează la toate grupele de vârstă pentru a trata infecțiile intraabdominale complicate, și infecțiile de la nivelul rinichilor și căilor urinare.

Zerbaxa se utilizează și la adulți pentru a trata un tip de infecție de la nivelul plămânilor denumită „pneumonie”.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zerbaxa

Nu luați Zerbaxa

- dacă sunteți alergic la ceftolozan, tazobactam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă sunteți alergic la medicamente cunoscute sub denumirea de „cefalosporine”.
- dacă ați avut o reacție alergică severă (de exemplu descumare severă a pielii, umflare a feței, mâinilor, picioarelor, buzelor, limbii sau gâtului; sau dificultate la înghițire sau la respirație) la anumite alte antibiotice (de exemplu peniciline sau carbapeneme).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zerbaxa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă știți că sunteți sau ați fost anterior alergic la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți diaree în timp ce luați Zerbaxa.

În timpul sau după tratamentul cu Zerbaxa pot să apară infecții provocate de bacterii care nu sunt sensibile la tratamentul cu Zerbaxa sau infecții provocate de ciuperci. Spuneți medicului dacă dumneavoastră credeți că ați putea avea un alt tip de infecție.

Uneori tratamentul cu Zerbaxa determină producerea de anticorpi care reacționează cu celulele roșii din sângele dumneavoastră. Dacă vi se va spune că aveți un test de sânge anormal (numit testul Coombs), spuneți medicului dumneavoastră că luați sau ați luat recent Zerbaxa.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani pentru a trata pneumonia, deoarece nu există suficiente informații privind utilizarea la această grupă de vârstă pentru tratamentul acestei infecții.

Zerbaxa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot interacționa cu ceftolozan și tazobactam. Acestea includ:

- Probenecid (un medicament pentru gută). Acesta poate crește perioada de timp necesară pentru ca tazobactamul să fie eliminat din corpul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă trebuie să vi se administreze Zerbaxa în timpul sarcinii.

Dacă alăptați, medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă trebuie să opriți alăptarea sau să opriți sau evitați tratamentul cu Zerbaxa, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zerbaxa poate să producă amețeli, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Zerbaxa conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 230 mg (componentul principal din sarea pentru gătit/sarea de masă) în fiecare flacon. Această cantitate este echivalentul a 11,5% din aportul alimentar zilnic maximum recomandat de sodiu pentru un adult. Flaconul reconstituit cu 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) conține sodiu 265 mg în fiecare flacon. Această cantitate este echivalentul a 13,3% din aportul alimentar zilnic maximum recomandat de sodiu pentru un adult.

3. Cum să luați Zerbaxa

Medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății vă va administra acest medicament într-una din venele dumneavoastră, printr-o perfuzie (prin picurare) care durează 1 oră. Doza de medicament care vă este administrată depinde dacă dumneavoastră aveți sau nu probleme la nivelul rinichilor.

Doza depinde de tipul infecției pe care o aveți, de locul unde se află infecția în corpul dumneavoastră și de cât de gravă este infecția. Medicul dumneavoastră va stabili doza de care aveți nevoie.

Utilizarea la adulți

Doza recomandată de Zerbaxa este de 1 g de ceftolozan și 0,5 g de tazobactam sau 2 g de ceftolozan și 1 g de tazobactam, la interval de 8 ore, doza fiind administrată într-una din venele dumneavoastră (direct în circulația sângelui).

Tratamentul cu Zerbaxa durează în mod normal între 4 și 14 zile, în funcție de severitatea și localizarea infecției, precum și de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratament.

Utilizare la copii și adolescenți

Doza recomandată de Zerbaxa este de 20 mg/kg de ceftolozan și 10 mg/kg de tazobactam la interval de 8 ore, doza fiind administrată într-una din venele dumneavoastră (direct în circulația sângelui). Doza nu trebuie să depășească 1 g de ceftolozan și 0,5 g de tazobactam.

Tratamentul cu Zerbaxa durează în mod normal între 5 și 14 zile, în funcție de severitatea și localizarea infecției, precum și de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratament.

Pacienții cu probleme la nivelul rinichilor

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza de Zerbaxa sau frecvența cu care vă este administrată Zerbaxa. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate solicita să efectuați teste de sânge pentru a se asigura că vi se administrează doza adecvată, în special dacă trebuie să luați acest medicament pentru o perioadă lungă de timp.

Dacă luați mai mult Zerbaxa decât trebuie

Întrucât acest medicament este administrat de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății, este foarte puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare de Zerbaxa. Cu toate acestea, dacă aveți orice nelămuriri, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Zerbaxa

În cazul în care credeți că nu v-a fost administrată o doză de Zerbaxa, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți următoarele simptome deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Umflare neașteptată a buzelor, feței, gâtului sau limbii, o erupție severă pe piele și dificultăți la înghițire sau respirație. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie) și care pot pune viața în pericol
- Diaree care devine severă sau nu dispare sau scaun care conține sânge sau mucozități în timpul sau după tratamentul cu Zerbaxa. În această situație, nu trebuie să luați medicamente care opresc sau încetinesc tranzitul intestinal

Adulți tratați pentru infecții complicate intraabdominale și pentru infecții complicate de la nivelul rinichilor și căilor urinare

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Durere de cap, durere de stomac, constipație, diaree, greață, vărsături, creștere a valorilor enzimelor hepatice (observate la testele de sânge), erupție trecătoare pe piele, febră (temperatură crescută), scădere a tensiunii arteriale, scădere a concentrației potasiului (observată la testele de sânge), creștere a numărului anumitor tipuri de celule din sânge cunoscute sub denumirea de trombocite, amețeli, anxietate, tulburări de somn, reacții la nivelul locului de perfuzare

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Inflamație a intestinului gros din cauza bacteriei *C. difficile*, inflamație la nivelul stomacului, distensie abdominală, indigestie, gaz în exces acumulat la nivelul stomacului sau intestinului,

obstrucție intestinală, infecție provocată de ciuperci la nivelul gurii (candidoză), infecție provocată de ciuperci la nivelul organelor genitale feminine, infecție a tractului urinar provocată de ciuperci, creștere a valorilor zahărului (glucoză) (observată la testele de sânge), scădere a valorilor magneziului (observată la testele de sânge), scădere a valorilor fosfatului (observată la testele de sânge), accident vascular cerebral ischemic (accident vascular cerebral produs de scăderea fluxului de sânge în creier), iritație sau inflamație a unei vene la nivelul locului de administrare, tromboză venoasă (cheag de sânge într-o venă), număr scăzut de celulele roșii din sânge, fibrilație atrială (bătăi ale inimii rapide sau neregulate), bătăi rapide ale inimii, angină pectorală (durere în piept sau senzație de constricție, de presiune sau de greutate la nivelul pieptului), erupție însoțită de mâncărimi sau umflături pe piele, urticarie, testul Coombs pozitiv (un test de sânge care depistează prezența unor anticorpii care ar putea să atace celulele roșii din sângele dumneavoastră), probleme la nivelul rinichilor, afecțiune renală, dificultăți la respirație

Reacții adverse suplimentare observate la copii și adolescenți tratați pentru infecții intraabdominale complicate, și infecții de la nivelul rinichilor și căilor urinare

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Poftă de mâncare crescută, număr scăzut de celule albe, gust alterat

Adulți tratați pentru un tip de infecție de la nivelul plămânilor denumită „pneumonie”

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Inflamație a intestinului gros din cauza bacteriei *C. difficile*, diaree, vărsături, valori crescute ale enzimelor hepatice (observate la testele de sânge)

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Infecție produsă de bacteria *C. difficile*, test pozitiv pentru *C. difficile* (din testarea scaunului), testul Coombs pozitiv (un test de sânge care depistează prezența unor anticorpii care ar putea să atace celulele roșii din sângele dumneavoastră)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zerbaxa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zerbaxa

- Substanțele active sunt ceftolozan și tazobactam.
- Fiecare flacon conține sulfat de ceftolozan echivalent cu ceftolozan 1 g și tazobactam sodic echivalent cu tazobactam 0,5 g. Pentru doze mai mari de 1 g de ceftolozan și 0,5 g de tazobactam, se utilizează două flacoane.
- Ceilalți excipienți sunt clorură de sodiu, arginină și acid citric anhidru.

Cum arată Zerbaxa și conținutul ambalajului

Zerbaxa este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la ușor gălbuie (pulbere pentru concentrat), disponibilă într-un flacon.

Zerbaxa este disponibil în ambalaje care conțin flacoane din sticlă transparentă de tip I, a 20 ml, cu dop (cauciuc bromobutilic) și sigiliu detașabil.

Cutie cu 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.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 A.Φ.E.E.
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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Prepararea soluțiilor

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Pentru prepararea soluției perfuzabile trebuie să se respecte tehnica aseptică.

Prepararea dozelor

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă din fiecare flacon este reconstituită cu 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), per flacon; după reconstituire, se agită ușor flaconul pentru a dizolva pulberea. Volumul final este de aproximativ 11,4 ml per flacon. Concentrația rezultată este de aproximativ 132 mg/ml (ceftolozan 88 mg/ml și tazobactam 44 mg/ml) per flacon.

ATENȚIE: SOLUȚIA RECONSTITUITĂ NU ESTE DESTINATĂ PENTRU INJECTARE DIRECTĂ.

Soluția perfuzabilă de Zerbaxa este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

Variațiile de culoare care se încadrează în acest interval nu afectează potența medicamentului.

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la temperatura camerei sau 4 zile la temperaturi de 2 până la 8 °C. Medicamentul este fotosensibil și trebuie protejat de lumină atunci când nu este păstrat în ambalajul original.

A se vedea pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru schemele de tratament recomandate cu Zerbaxa pe baza indicației și a funcției renale. Modul de preparare pentru fiecare doză este prezentat mai jos.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adulți în SAC DE PERFUZIE:

Pentru prepararea dozei de 2 g ceftolozan/1 g tazobactam: extrageți întregul conținut reconstituit din două flacoane (aproximativ 11,4 ml per flacon) utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.

Pentru prepararea dozei de 1,5 g ceftolozan/0,75 g tazobactam: extrageți întregul conținut reconstituit dintr-un flacon (aproximativ 11,4 ml per flacon) și 5,7 ml din conținutul reconstituit din al doilea flacon utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.

Pentru prepararea dozei de 1 g ceftolozan/0,5 g tazobactam: extrageți întregul conținut reconstituit (aproximativ 11,4 ml) al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 500 mg ceftolozan/250 mg tazobactam: extrageți 5,7 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 300 mg ceftolozan/150 mg tazobactam: extrageți 3,5 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 250 mg ceftolozan/125 mg tazobactam: extrageți 2,9 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Pentru prepararea dozei de 100 mg ceftolozan/50 mg tazobactam: extrageți 1,2 ml din conținutul reconstituit al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (ser fiziologic) sau soluție injectabilă de glucoză 5 %.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru copii și adolescenți în PUNGA DE PERFUZIE sau în SERINGA DE PERFUZIE:

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru a prepara 100 ml de soluție stoc cu o concentrație finală de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam. Volumul acestei soluții stoc care urmează să fie administrat pacientului copil sau adolescent va fi bazat pe calcularea dozei adecvate în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului). Sunt furnizați pașii și calculele detaliate.

1. Pregătirea soluției stoc (100 ml de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam):
Extrageți întregul conținut reconstituit (aproximativ 11,4 ml) al flaconului utilizând o seringă și adăugați-l într-o pungă de perfuzie care conține 89 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (soluție salină normală) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.
2. Pregătirea volumului necesar de soluție stoc perfuziabilă:
 - a. Calculați cantitatea adecvată de Zerbaxa (în mg) pentru a administra doza necesară pacientului copil sau adolescent. Pe baza acestei doze în mg, calculați volumul adecvat de soluție stoc de 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam care urmează să fie administrat. Consultați Tabelul 1 de mai jos pentru a confirma calculele. Rețineți că tabelul NU include toate dozele calculate posibile, dar poate fi utilizat pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica calculul.
 - b. Transferați un volum calculat corespunzător de soluție stoc într-o pungă de perfuzie sau într-o seringă de perfuzie de dimensiuni adecvate. Valorile prezentate în Tabelul 1 sunt aproximative și poate fi necesar să se rotunjească la cel mai apropiat semn de gradăție al unei seringi de dimensiuni adecvate pentru volume mai mici.

Tabelul 1: Prepararea Zerbaxa pentru pacienți copii și adolescenți (cu vârsta începând de la naștere* până la sub 18 ani) din 100 ml de soluție stoc cu 10 mg/ml ceftolozan / 5 mg/ml tazobactam

Doza de Zerbaxa (mg/kg)	Greutate corporală (kg)	Cantitatea calculată de ceftolozan (mg)	Cantitatea calculată de tazobactam (mg)	Volum de soluție stoc pentru a fi administrat pacientului (ml)
20 mg/kg ceftolozan / 10 mg/kg tazobactam**	50 și peste	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

*Definită ca vârsta gestațională > 32 săptămâni și ≥ 7 zile postnatal.

**Copiii cu greutatea > 50 kg și cu RFG > 50 ml/minut/1,73 m² nu trebuie să depășească doza maximă de 1 g ceftolozan / 0,5 g tazobactam.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de timp și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la temperaturi de 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Una dintre substanțele active, ceftolozan, poate avea efecte dăunătoare dacă ajunge în mediul acvatic. Nu aruncați niciun medicament neutilizat sau material rezidual pe calea apei. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.