

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zerbaxa 1 g / 0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje ceftolozánium-sulfát zodpovedajúci 1 g ceftolozánu a sodnú soľ tazobaktámu zodpovedajúcu 0,5 g tazobaktámu.

Po rekonštitúcii s 10 ml rozpúšťadla je celkový objem roztoku v injekčnej liekovke 11,4 ml, ktorý obsahuje 88 mg/ml ceftolozánu a 44 mg/ml tazobaktámu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mmol (230 mg) sodíka.

Keď sa prášok rekonštituuje s 10 ml roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), injekčná liekovka obsahuje 11,5 mmol (265 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až slabo žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zerbaxa je indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.2 a 5.1):

- komplikované intraabdominálne infekcie (pozri časť 4.4);
- akútna pyelonefritída;
- komplikované infekcie močových ciest (pozri časť 4.4).

Zerbaxa je tiež indikovaná dospelým pacientom (18 rokov alebo starší) na liečbu nasledujúcej infekcie (pozri časť 5.1):

- nozokomiálna pneumónia (hospital-acquired pneumonia, HAP), vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator-associated pneumonia, VAP).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaný intravenózný dávkovací režim pre dospelých pacientov s klírensom kreatinínu > 50 ml/min je uvedený podľa typu infekcie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Intravenózna dávka Zerbaxy podľa typu infekcie u dospelých pacientov (18 rokov alebo starší) s klírensom kreatinínu* > 50 ml/min

Typ infekcie	Dávka	Frekvencia	Trvanie infúzie	Dĺžka liečby
Komplikovaná intraabdominálna infekcia**	1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu	každých 8 hodín	1 hodina	4 – 14 dní
Komplikovaná infekcia močových ciest Akútna pyelonefritída	1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu	každých 8 hodín	1 hodina	7 dní
Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc***	2 g ceftolozánu / 1 g tazobaktámu	každých 8 hodín	1 hodina	8 – 14 dní

*Klírens kreatinínu odhadovaný pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

**Pri podozrení na anaeróbne patogény sa má použiť v kombinácii s metronidazolom.

***Pri potvrdení alebo podozrení na grampozitívne patogény ako prispievajúci faktor infekčného procesu sa má použiť v kombinácii s antibiotikom účinným proti grampozitívnym patogénom.

Odporúčaný intravenózný dávkovací režim pre pediatrických pacientov s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m² je uvedený podľa typu infekcie v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Intravenózna dávka Zerbaxy podľa typu infekcie u pediatrických pacientov (od narodenia* až do veku menej ako 18 rokov) s eGFR > 50 ml/min/1,73 m²**

Typ infekcie	Dávka	Frekvencia	Trvanie infúzie	Dĺžka liečby
Komplikovaná intraabdominálna infekcia***	20 mg/kg ceftolozánu / 10 mg/kg tazobaktámu až do maximálnej dávky 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu****	každých 8 hodín	1 hodina	5 – 14 dní*****
Komplikovaná infekcia močových ciest Akútna pyelonefritída	20 mg/kg ceftolozánu / 10 mg/kg tazobaktámu až do maximálnej dávky 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu****	každých 8 hodín	1 hodina	7 – 14 dní*****

*Definované ako > 32 týždňov gestačného veku a ≥ 7 dní po narodení.

**eGFR odhadovaná pomocou upravenej Schwartzovej (Bedside Schwartz) rovnice.

***Pri podozrení na anaeróbne patogény sa má použiť v kombinácii s metronidazolom.

****U detí s telesnou hmotnosťou > 50 kg sa nemá presiahnuť maximálna dávka 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu.

*****Uvedená celková dĺžka liečby môže zahŕňať intravenóznú liečbu Zerbaxou nasledovanú vhodnou perorálnou liečbou.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších osôb nie je potrebná žiadna úprava dávky osobitne na základe veku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu > 50 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a u dospelých pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze sa má dávka upraviť tak, ako je uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 5.1 a 6.6).

Tabuľka 3: Odporúčané intravenózne dávkovacie režimy Zerbaxy u dospelých pacientov (18 rokov alebo starší) s klírensom kreatinínu* ≤ 50 ml/min

Odhadovaný klírens kreatinínu (ml/min)*	Komplikované intraabdominálne infekcie, komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída**	Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc**
30 až 50	500 mg ceftolozánu / 250 mg tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín	1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín
15 až 29	250 mg ceftolozánu / 125 mg tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín	500 mg ceftolozánu / 250 mg tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín
Terminálne štádium ochorenia obličiek na hemodialýze	Podáva sa jednorazová nárazová dávka 500 mg ceftolozánu / 250 mg tazobaktámu a po 8 hodinách nasleduje udržiavacia dávka 100 mg ceftolozánu / 50 mg tazobaktámu každých 8 hodín po zvyšok obdobia liečby (v dňoch hemodialýzy sa má dávka podať v čo najkratšom možnom čase po ukončení hemodialýzy).	Podáva sa jednorazová nárazová dávka 1,5 g ceftolozánu / 0,75 g tazobaktámu a po 8 hodinách nasleduje udržiavacia dávka 300 mg ceftolozánu / 150 mg tazobaktámu každých 8 hodín po zvyšok obdobia liečby (v dňoch hemodialýzy sa má dávka podať v čo najkratšom možnom čase po ukončení hemodialýzy).

*Klírens kreatinínu odhadovaný pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

**Všetky dávky Zerbaxy sú podávané intravenózne v priebehu 1 hodiny a sú odporúčané pre všetky indikácie. Dĺžka liečby sa má riadiť odporúčaniami v tabuľke 1.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje na uvedenie odporúčaní na dávkovací režim pre pediatrických pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m²) alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ceftolozánu/tazobaktámu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov v liečbe nozokomiálnej pneumónie (HAP), vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc (VAP), neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Zerbaxa má byť podávaná intravenóznou infúziou počas 1 hodiny pre všetky dávky.

Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo podaním lieku

Inkompatibility, pozri časť 6.2.

Pokyny na rekonštitúciu a zriedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Precitlivenosť na ktorékoľvek cefalosporínové antibiotikum;
- Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilíny alebo karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivenosti

Môže dôjsť k závažným a príležitostne fatálnym reakciám z precitlivenosti (anafylaktické reakcie) (pozri časti 4.3 a 4.8). Ak sa počas liečby ceftolozánom/tazobaktámom vyskytne závažná alergická reakcia, je potrebné liečbu ukončiť a prijať vhodné opatrenia.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze precitlivenosť na cefalosporíny, penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, môžu byť tiež precitliví na ceftolozán/tazobaktám.

Ceftolozán/tazobaktám je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou precitlivenosti na ceftolozán, tazobaktám alebo cefalosporíny (pozri časť 4.3).

Ceftolozán/tazobaktám je tiež kontraindikovaný u pacientov so závažnou precitlivenosťou (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (napr. penicilín alebo karbapeném) (pozri časť 4.3).

Ceftolozán/tazobaktám sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou ktoréhokoľvek iného typu reakcie z precitlivenosti na penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká.

Vplyv na funkciu obličiek

U dospelých pacientov dostávajúcich ceftolozán/tazobaktám sa pozoroval pokles funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Dávka ceftolozánu/tazobaktámu sa má upraviť na základe funkcie obličiek (pozri časť 4.2, tabuľka 3).

V klinických skúšaní komplikovaných intraabdominálnych infekcií a komplikovaných infekcií močových ciest, vrátane pyelonefritídy, bola účinnosť ceftolozánu/tazobaktámu nižšia u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s dospelými pacientmi s normálnou východiskovou funkciou obličiek alebo miernou východiskovou poruchou funkcie obličiek.

Pacienti s východiskovou poruchou funkcie obličiek sa majú pravidelne sledovať pre akékoľvek zmeny vo funkcii obličiek počas liečby a dávka ceftolozánu/tazobaktámu sa má podľa potreby upraviť.

Obmedzenia klinických údajov

Imunokompromitovaní pacienti, pacienti so závažnou neutropéniou a pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze boli vylúčení z klinických skúšaní.

Komplikované intraabdominálne infekcie

V skúšaní u dospelých pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami boli najčastejšími diagnózami apendikálna perforácia alebo periapendikálny absces (420/970 [43,3 %] pacientov), pričom 137/420 (32,6 %) týchto pacientov malo východiskovú difúziu peritonitídu. Približne 82 % všetkých pacientov v skúšaní malo skóre APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) < 10 a 2,3 % pacientov malo východiskovú bakteriémiu. U klinicky vyhodnotiteľných pacientov boli miery klinického vyliečenia pre ceftolozán/tazobaktám 95,9 % u 293 pacientov vo veku menej ako 65 rokov a 87,8 % u 82 pacientov vo veku 65 rokov a viac.

Komplikované infekcie močových ciest

Údaje klinickej účinnosti u dospelých pacientov s komplikovanými infekciami dolných močových ciest sú obmedzené. V randomizovanom skúšaní s aktívnou kontrolou malo 18,2 % (126/693)

mikrobiologicky vyhodnotiteľných pacientov komplikovanú infekciu dolných močových ciest, vrátane 60/126 pacientov liečených ceftolozánom/tazobaktámom. Jeden z týchto 60 pacientov mal východiskovú bakteriémiu.

Hnačka vyvolaná *Clostridioides difficile*

Pri použití ceftolozánu/tazobaktámu sa hlásila kolitída a pseudomembranózna kolitída súvisiaca s antibiotikom (pozri časť 4.8). Závažnosť týchto typov infekcie môže siahnuť od miernej až po život ohrozujúcu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie hnačka v priebehu alebo po podaní ceftolozánu/tazobaktámu je preto dôležité zvážiť túto diagnózu. Za týchto okolností sa má zvážiť ukončenie liečby ceftolozánom/tazobaktámom a prijatie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*.

Necitlivé mikroorganizmy

Použitie ceftolozánu/tazobaktámu môže podporiť premnoženie necitlivých mikroorganizmov. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objaví superinfekcia, majú sa prijať vhodné opatrenia.

Ceftolozán/tazobaktám nie je účinný proti baktériám, ktoré produkujú enzýmy – betalaktamázy, ktoré sú schopné rozkladať ceftolozán a zároveň nie sú inhibované tazobaktámovou zložkou (pozri časť 5.1).

Sérokonverzia pri priamom antiglobulínovom teste (Coombsov test) a možné riziko hemolytickej anémie

Počas liečby ceftolozánom/tazobaktámom sa môže objaviť pozitívny výsledok priameho antiglobulínového testu (DAGT, direct antiglobulin test) (pozri časť 4.8). U pacientov s pozitívnym výsledkom DAGT počas liečby nedošlo v klinických štúdiách k žiadnym prejavom hemolýzy.

Obsah sodíka

Ceftolozán/tazobaktám obsahujú 230 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 11,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Injekčná liekovka rekonštituovaná s 10 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (fyziologický roztok) na injekciu obsahuje 265 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 13,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* sa neočakávajú žiadne významné liekové interakcie medzi ceftolozánom/tazobaktámom a substrátmi, inhibítormi a induktormi enzýmov cytochrómu P450 (CYP).

Štúdie *in vitro* preukázali, že ceftolozán, tazobaktám a metabolit M1 tazobaktámu neinhibovali CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4, a neindukovali CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4 pri terapeutických plazmatických koncentráciách.

Ceftolozán a tazobaktám neboli substrátmi pre P-gp alebo BCRP, a tazobaktám nebol substrátom pre OCT2, pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro*. Údaje *in vitro* naznačujú, že ceftolozán neinhiboval P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2-K pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro*. Údaje *in vitro* naznačujú, že ani tazobaktám, ani metabolit M1 tazobaktámu neinhibujú transportéry P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 alebo BSEP pri terapeutických plazmatických koncentráciách.

Tazobaktám je substrátom OAT1 a OAT3. Tazobaktám inhiboval ľudské transportéry OAT1 a OAT3 *in vitro* s hodnotami IC₅₀ 118 a 147 µg/ml, v uvedenom poradí. Súbežné podanie

ceftolozánu/tazobaktámu so substrátom OAT1 a OAT3 furosemidom v klinickej štúdií významne nezvýšilo plazmatické expozície furosemidu (pomery geometrických priemerov 0,83 a 0,87 pre C_{max} a AUC, v uvedenom poradí). Avšak liečivá, ktoré inhibujú OAT1 alebo OAT3 (napr. probenecid) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie tazobaktámu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití ceftolozánu/tazobaktámu u gravidných žien. Tazobaktám prechádza placentou. Nie je známe, či ceftolozán prechádza placentou.

Štúdie na zvieratách s tazobaktámom preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) bez dôkazu teratogénnych účinkov. Štúdie s ceftolozánom na myšiach a potkanoch nepreukázali reprodukčnú toxicitu alebo teratogenitu. Podávanie ceftolozánu potkanom počas gravidity a dojčenia sa spájalo s poklesom úľakovej reakcie na sluchový podnet v 60. postnatálnom dni (PND) u samčích mláďat (pozri časť 5.3).

Zerbaxa sa má používať počas gravidity iba v prípade, že očakávaný prínos prevažuje nad možnými rizikami pre gravidnú ženu a plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ceftolozán a tazobaktám vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Zerbaxou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky ceftolozánu a tazobaktámu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Štúdie fertility u potkanov nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu a párenie po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo intravenóznom podaní ceftolozánu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zerbaxa môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Zerbaxy sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Zerbaxa sa hodnotila u dospelých pacientov v klinických skúšaniach s referenčným liekom fázy 3 komplikovaných intraabdominálnych infekcií a komplikovaných infekcií močových ciest (vrátane pyelonefritídy).

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie (≥ 3 % v spojených skúšaniach fázy 3 komplikovaných intraabdominálnych infekcií a komplikovaných infekcií močových ciest, vrátane pyelonefritídy) u pacientov dostávajúcich Zerbaxu boli nauzea, bolesť hlavy, zápcha, hnačka a pyrexia, a boli všeobecne mierne alebo stredne závažné.

Zerbaxa sa hodnotila u dospelých pacientov v klinickom skúšaní s referenčným liekom fázy 3 nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc.

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie (≥ 5 % v skúšaní fázy 3 nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc) u pacientov dostávajúcich Zerbaxu boli

hnačka, zvýšenie alanínaminotransferázy a zvýšenie aspartátaminotransferázy, a boli všeobecne mierne alebo stredne závažné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní Zerbaxy u dospelých sa zistili nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánového systému MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa nasledujúceho pravidla: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie zistené počas klinických skúšaní s ceftolozánom/tazobaktámom u dospelých

Trieda orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy	kolitída vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ²	kandidóza vrátane orofaryngeálnej a vulvovaginálnej kandidózy ¹ , kolitída vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , mykotická infekcia močových ciest ¹ , infekcia vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> ²
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytóza ¹	anémia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia ¹	hyperglykémia ¹ , hypomagneziémia ¹ , hypofosfatémia ¹
Psychické poruchy	nespavosť ¹ , úzkosť ¹	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ¹ , závrat ¹	ischemická cievna mozgová príhoda ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		atriálna fibrilácia ¹ , tachykardia ¹ , angina pectoris ¹
Poruchy ciev	hypotenzia ¹	flebitída ¹ , venózna trombóza ¹
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea ¹ , hnačka ³ , zápcha ¹ , vracanie ³ , abdominálna bolesť ¹	gastritída ¹ , abdominálna distenzia ¹ , dyspepsia ¹ , flatulencia ¹ , paralytický ileus ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹	urtikária ¹
Poruchy obličiek a močových ciest		porucha funkcie obličiek ¹ , zlyhanie obličiek ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia ¹ , reakcie v mieste podania infúzie ¹	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie alanínaminotransferázy ³ , zvýšenie aspartátaminotransferázy ³ , zvýšenie transamináz ² , neobvyklé výsledky vyšetrenia funkcie pečene ² , zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi ² , zvýšenie gamaglutamyltransferázy ²	pozitívny Coombsov test ³ , zvýšenie gamaglutamyltranspeptidázy (GGT) v sére ¹ , zvýšenie alkalického fosfatázy v sére ¹ , pozitívny test na <i>Clostridioides</i> ²

¹ Charakteristické pre indikácie komplikovaných intraabdominálnych infekcií, akútnej pyelonefritídy a komplikovaných infekcií močových ciest liečené Zerbaxou (1 g/0,5 g intravenózne každých 8 hodín) počas až 14 dní.

² Charakteristické pre indikáciu nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc liečenú Zerbaxou (2 g/1 g intravenózne každých 8 hodín) počas až 14 dní.

³ Týka sa všetkých indikácií: komplikované intraabdominálne infekcie, akútna pyelonefritída, komplikované infekcie močových ciest a nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti u pediatrických pacientov od narodenia až do veku menej ako 18 rokov je založené na údajoch týkajúcich sa bezpečnosti z dvoch skúšaní, v ktorých 70 pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami a 100 pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest (vrátane akútnej pyelonefritídy) dostávalo Zerbaxu. Bezpečnostný profil u týchto 170 pediatrických pacientov bol vo všeobecnosti podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospeléj populácie s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami a komplikovanými infekciami močových ciest (vrátane akútnej pyelonefritídy). V pediatrickej populácii sa pozorovali tri ďalšie nežiaduce reakcie: neutropénia, zvýšená chuť do jedla a dysgeúzia (všetky s frekvenciou časté). Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 2 % v spojených pediatrických skúšaniach fázy 2) vyskytujúce sa u pacientov dostávajúcich Zerbaxu boli hnačka, zvýšenie alanínaminotransferázy a zvýšenie aspartátaminotransferázy. Údaje týkajúce sa bezpečnosti u pacientov vo veku menej ako 3 mesiace s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami sú obmedzené.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Laboratórne hodnoty

Počas liečby Zerbaxou sa môže objaviť pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu. Výskyt sérokonverzie na pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu bol 0,2 % u pacientov dostávajúcich Zerbaxu a 0 % u pacientov dostávajúcich komparátor v klinických skúšaniach komplikovaných intraabdominálnych infekcií a komplikovaných infekcií močových ciest u dospelých. Výskyt sérokonverzie na pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu bol 31,2 % u pacientov dostávajúcich Zerbaxu a 3,6 % u pacientov dostávajúcich meropeném v klinickom skúšaní nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc u dospelých. Výskyt sérokonverzie na pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu bol 45,3 % u pacientov dostávajúcich Zerbaxu a 33,3 % u pacientov dostávajúcich meropeném v pediatrickom klinickom skúšaní komplikovaných intraabdominálnych infekcií. Výskyt sérokonverzie na pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu bol 29,7 % u pacientov dostávajúcich Zerbaxu a 8,7 % u pacientov dostávajúcich meropeném v pediatrickom klinickom skúšaní komplikovaných infekcií močových ciest. V klinických štúdiách sa v žiadnej liečebnej skupine nepozoroval žiadny dôkaz hemolýzy u pacientov, u ktorých sa objavil pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Zerbaxou. Najvyššia jednorazová dávka Zerbaxy použitá v klinických skúšaniach bola 3 g/1,5 g ceftolozánu/tazobaktámu, ktorá bola podaná zdravým dobrovoľníkom.

V prípade predávkovania sa má liečba Zerbaxou ukončiť a má sa podať všeobecná podporná liečba. Zerbaxu možno odstrániť hemodialýzou. Približne 66 % ceftolozánu, 56 % tazobaktámu a 51 % metabolitu M1 tazobaktámu sa odstránilo dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné cefalosporíny a penémy,
ATC kód: J01DI54.

Mechanizmus účinku

Ceftolozán patrí do triedy cefalosporínových antibiotík. Ceftolozán vykazuje baktericídny účinok prostredníctvom väzby na dôležité penicilín-viažuce proteíny (PBP, penicillin-binding proteins), čo vedie k inhibícii syntézy bakteriálnej bunkovej steny a následnej smrti bunky.

Tazobaktám je betalaktám štrukturálne príbuzný penicilínom. Je inhibítorom mnohých betalaktamáz molekulárnej triedy A, vrátane enzýmov CTX-M, SHV a TEM. Pozri nižšie.

Mechanizmy rezistencie

Mechanizmy bakteriálnej rezistencie voči ceftolozánu/tazobaktámu zahŕňajú:

- i. produkciu betalaktamáz, ktoré sú schopné hydrolyzovať ceftolozán a ktoré nie sú inhibované tazobaktámom (pozri nižšie),
- ii. modifikáciu PBP.

Tazobaktám neinhibuje všetky enzýmy triedy A.

Tazobaktám navyše neinhibuje nasledujúce typy betalaktamáz:

- i. enzýmy AmpC (produkované radom *Enterobacterales*),
- ii. serínové karbapenemázy (napr. karbapenemázy *Klebsiella pneumoniae* [KPC]),
- iii. metalobetalaktamázy (napr. metalobetalaktamáza New Delhi [NDM]),
- iv. betalaktamázy triedy D podľa Amblera (OXA-karbapenemázy).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pri ceftolozáne sa čas, počas ktorého plazmatická koncentrácia presiahne minimálnu inhibičnú koncentráciu ceftolozánu pre infekčný organizmus, preukázal byť najlepším prediktorom účinnosti na zvieracích modeloch infekcie.

Pri tazobaktáme bol farmakodynamický parameter súvisiaci s účinnosťou stanovený ako percento intervalu dávky, počas ktorého plazmatická koncentrácia tazobaktámu presiahne prahovú hodnotu (% T > prah). Čas, počas ktorého plazmatická koncentrácia presiahne prahovú koncentráciu, sa stanovil ako parameter, ktorý najlepšie predikuje účinnosť tazobaktámu v predklinických modeloch *in vitro* a *in vivo*.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú nasledovné:

Patogén	Typ infekcie	Minimálne inhibičné koncentrácie (mg/l)	
		Citlivý	Rezistentný
rad <i>Enterobacterales</i>	Komplikované intraabdominálne infekcie* Komplikované infekcie močových ciest* Akútna pyelonefritída* Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplikované intraabdominálne infekcie* Komplikované infekcie močových ciest* Akútna pyelonefritída* Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou pľúc**	$\leq 0,5$	$> 0,5$

*Na základe dávkovania 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín.

**Na základe dávkovania 2 g ceftolozánu / 1 g tazobaktámu intravenózne každých 8 hodín.

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti patogénom uvedeným pri každej z indikácií, ktoré boli citlivé na Zerbaxu *in vitro*:

Komplikované intraabdominálne infekcie

Gramnegatívne baktérie

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Grampozitívne baktérie

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Komplikované infekcie močových ciest, vrátane pyelonefritídy

Gramnegatívne baktérie

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Nozokomiálna pneumónia, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc

Gramnegatívne baktérie

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Klinická účinnosť sa nestanovila proti nasledujúcim patogénom, hoci štúdie *in vitro* naznačujú, že by mohli byť citlivé na Zerbaxu v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Údaje *in vitro* naznačujú, že nasledujúce druhy nie sú citlivé na ceftolozán/tazobaktám:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediatrická populácia

Zerbaxa sa hodnotila v dvoch zaslepených, randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní u pediatrických pacientov od narodenia (definované ako > 32 týždňov gestačného veku a ≥ 7 dní po narodení) až do veku menej ako 18 rokov, v jednom u pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami (v kombinácii s metronidazolom) a v druhom u pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest a akútnou pyelonefritídou. Primárnym cieľom v týchto štúdiách bolo hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti ceftolozánu/tazobaktámu; účinnosť bola sekundárnym deskriptívnym ukazovateľom. Z týchto klinických skúšaní boli vyradení pacienti vo veku menej ako 18 rokov s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² (odhadovaná pomocou upravenej Schwartzovej (Bedside Schwartz) rovnice). Navyše, údaje u pacientov vo veku menej ako 3 mesiace s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami sú veľmi obmedzené (jeden pacient v skupine so Zerbaxou). Miera klinického vyliečenia pri TOC (MITT) u pediatrických pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami bola 80,0 % (56/70) pre Zerbaxu v porovnaní so 100,0 % (21/21) pre meropeném. Miera mikrobiologickej eradikácie pri TOC (mMITT) u pediatrických pacientov s akútnou pyelonefritídou a komplikovanými infekciami močových ciest bola 84,5 % (60/71) pre Zerbaxu v porovnaní s 87,5 % (21/24) pre meropeném.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zerbaxou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe nozokomiálnej pneumónie, vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

C_{max} a AUC ceftolozánu/tazobaktámu sa zvyšujú približne úmerne dávke v rozmedzí jednorazovej dávky ceftolozánu 250 mg až 3 g a v rozmedzí jednorazovej dávky tazobaktámu 500 mg až 1,5 g. Po podaní viacnásobných 1-hodinových i.v. infúzií 1 g/0,5 g ceftolozánu/tazobaktámu alebo 2 g/1 g ceftolozánu/tazobaktámu každých 8 hodín po dobu až 10 dní zdravým dospelým s normálnou funkciou obličiek sa nepozorovala žiadna značná akumulácia ceftolozánu/tazobaktámu. Eliminačný polčas (t_{1/2}) ceftolozánu alebo tazobaktámu je nezávislý na dávke.

Distribúcia

Väzba ceftolozánu a tazobaktámu na plazmatické proteíny u ľudí je nízka (približne 16 % až 21 % a 30 %, v uvedenom poradí). Priemerný (variačný koeficient CV %) distribučný objem ceftolozánu/tazobaktámu v rovnovážnom stave u zdravých dospelých mužov (n = 51) po podaní jednorazovej i.v. dávky 1 g/0,5 g bol 13,5 l (21 %) a 18,2 l (25 %) pre ceftolozán a tazobaktám, v uvedenom poradí, podobný objemu extracelulárnej tekutiny.

Po podaní 1-hodinových intravenózných infúzií 2 g/1 g ceftolozánu/tazobaktámu alebo dávky upravenej na základe funkcie obličiek každých 8 hodín u dospelých pacientov s mechanickou ventiláciou pľúc s potvrdenou alebo suspektnou pneumóniou (N = 22) boli koncentrácie ceftolozánu a tazobaktámu v tekutine sliznice pľúcneho epitelu vyššie ako 8 µg/ml a 1 µg/ml, v uvedenom poradí, naprieč 100 % dávkovacieho intervalu. Priemerné podiely AUC pre pľúcny epitel/volnú plazmatickú AUC boli pre ceftolozán a tazobaktám približne 50 % a 62 %, v uvedenom poradí, a sú podobné podielom u zdravých dospelých osôb (približne 61 % a 63 %, v uvedenom poradí) dostávajúcich 1 g/0,5 g ceftolozánu/tazobaktámu.

Biotransformácia

Ceftolozán sa vylučuje močom ako nezmenená východisková látka a preto sa nezdá byť vo významnom rozsahu metabolizovaný. Betalaktámový kruh tazobaktámu sa hydrolyzuje za vzniku farmakologicky neaktívneho metabolitu M1 tazobaktámu.

Eliminácia

Ceftolozán, tazobaktám a metabolit M1 tazobaktámu sa vylučujú obličkami. Po podaní jednorazovej i.v. dávky 1 g/0,5 g ceftolozánu/tazobaktámu zdravým dospelým mužom sa viac ako 95 % ceftolozánu vylúčilo močom ako nezmenená východisková látka. Viac ako 80 % tazobaktámu sa vylúčilo vo forme východiskovej zlúčeniny a zvyšné množstvo sa vylúčilo ako metabolit M1 tazobaktámu. Po jednorazovej dávke ceftolozánu/tazobaktámu bol renálny klírens ceftolozánu (3,41 – 6,69 l/h) podobný plazmatickému klírensu (4,10 – 6,73 l/h) a podobný rýchlosti glomerulárnej filtrácie pre neviazanú frakciu, čo naznačuje, že sa ceftolozán vylučuje obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie.

Priemerný terminálny polčas eliminácie ceftolozánu a tazobaktámu u zdravých dospelých s normálnou funkciou obličiek je približne 3 hodiny a 1 hodina, v uvedenom poradí.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC ceftolozánu/tazobaktámu sa zvyšujú úmerne dávke. Plazmatické hladiny ceftolozánu/tazobaktámu sa výrazne nezvyšujú po podaní viacnásobných i.v. infúzií až do 2,0 g/1,0 g každých 8 hodín po dobu až 10 dní zdravým dospelým s normálnou funkciou obličiek. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) ceftolozánu je nezávislý na dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Ceftolozán/tazobaktám a metabolit M1 tazobaktámu sa vylučujú obličkami.

Podľa dávky normalizovaný geometrický priemer AUC ceftolozánu sa zvýšil až 1,26-krát, 2,5-krát a 5-krát u dospelých s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dospelými s normálnou funkciou obličiek. Príslušný, podľa dávky normalizovaný geometrický priemer AUC tazobaktámu sa zvýšil približne až 1,3-krát, 2-krát a 4-krát. Aby sa udržali podobné systémové expozície ako u osôb s normálnou funkciou obličiek, je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

U dospelých v terminálnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze sa približne dve tretiny podanej dávky ceftolozánu/tazobaktámu odstránia hemodialýzou. Odporúčaná dávka u dospelých v terminálnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami alebo komplikovanými infekciami močových ciest (vrátane akútnej pyelonefritídy) je jednorazová nárazová dávka 500 mg/250 mg ceftolozánu/tazobaktámu a následne udržiavacia dávka 100 mg/50 mg ceftolozánu/tazobaktámu každých 8 hodín po zvyšok obdobia liečby. Odporúčaná dávka u dospelých v terminálnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc, je jednorazová nárazová dávka 1,5 g/0,75 g ceftolozánu/tazobaktámu a následne udržiavacia dávka 300 mg/150 mg ceftolozánu/tazobaktámu každých 8 hodín po zvyšok obdobia liečby. Vzhľadom na hemodialýzu sa má dávka podať bezprostredne po ukončení dialýzy (pozri časť 4.2).

Zvýšený renálny klírens

Po podaní jednorazovej 1-hodinovej intravenózne infúzie 2 g/1 g ceftolozánu/tazobaktámu kriticky chorým dospelým s CrCL vyšším ako alebo rovnajúcim sa 180 ml/min (N = 10) boli priemerné hodnoty terminálneho polčasu ceftolozánu a tazobaktámu 2,6 hodín a 1,5 hodín, v uvedenom poradí. Plazmatické koncentrácie voľného ceftolozánu boli vyššie ako 8 µg/ml počas 70 % 8-hodinového intervalu; koncentrácie voľného tazobaktámu boli vyššie ako 1 µg/ml počas 60 % 8-hodinového intervalu. U dospelých s nozokomiálnou pneumóniou, vrátane pneumónie spojenjej s mechanickou ventiláciou pľúc, so zvýšeným renálnym klírensom sa neodporúča žiadna úprava dávky ceftolozánu/tazobaktámu.

Porucha funkcie pečene

Keďže ceftolozán/tazobaktám nepodlieha hepatálnemu metabolizmu, neočakáva sa, že bude systémový klírens ceftolozánu/tazobaktámu ovplyvnený poruchou funkcie pečene. U osôb s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky ceftolozánu/tazobaktámu (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

V populačnej farmakokinetickej analýze ceftolozánu/tazobaktámu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii s ohľadom na vek. Neodporúča sa žiadna úprava dávky ceftolozánu/tazobaktámu osobitne na základe veku.

Pediatrickí pacienti

Odporúčania týkajúce sa dávky Zerbaxy u pediatrických pacientov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami a komplikovanými infekciami močových ciest, vrátane pyelonefritídy, pozri tabuľku 2 v časti 4.2.

Farmakokinetika ceftolozánu a tazobaktámu u pediatrických pacientov (vo veku menej ako 18 rokov) sa hodnotila v jednej štúdií fázy 1 (pri preukázanej alebo suspektnej gramnegatívnej infekcii) a dvoch štúdiách fázy 2 (pri komplikovaných intraabdominálnych infekciách a pri komplikovaných infekciách močových ciest, vrátane pyelonefritídy). Údaje z týchto troch štúdií boli spojené a uskutočnilo sa populačné farmakokinetické modelovanie na odhadnutie pediatrických individuálnych AUC a C_{max} v rovnovážnom stave rovnako, ako aj na vykonanie simulácií hodnotiacich FK/FD pravdepodobnosť dosiahnutia cieľa (probability of target attainment, PTA).

Individuálne AUC a C_{max} ceftolozánu a tazobaktámu v rovnovážnom stave u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami alebo komplikovanými infekciami močových ciest boli vo všeobecnosti podobné hodnotám u dospelých. K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s použitím ceftolozánu a tazobaktámu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky. Odporúčané dávkovacie režimy u týchto pediatrických pacientov boli založené na simuláciách vykonaných pomocou populačných farmakokinetických modelov a medzi pediatrickými pacientmi mladšími ako 2 roky a staršími deťmi a dospelými sa neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely v AUC a C_{max} v rovnovážnom stave.

K dispozícii nebol dostatok klinických farmakokinetických údajov u pediatrických pacientov s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² s komplikovanými intraabdominálnymi infekciami alebo komplikovanými

infekciami močových ciest na uvedenie odporúčaní na dávkovací režim pre pediatrických pacientov s $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze ceftolozánu/tazobaktámu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v AUC pre ceftolozán a tazobaktám. Neodporúča sa žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Etnická príslušnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze ceftolozánu/tazobaktámu sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v AUC ceftolozánu/tazobaktámu u príslušníkov kaukazskej rasy v porovnaní s ostatnými etnickými skupinami. Neodporúča sa žiadna úprava dávky na základe rasy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní u dospelých a mladých zvierat alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s ceftolozánom/tazobaktámom sa nevykonali.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri hladinách expozície podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto: ceftolozán podávaný potkanom počas gravidity a dojčenia sa spájal s poklesom úľakovej reakcie na sluchový podnet v 60. postnatálnom dni (PND) u samčích mláďat pri materských dávkach 300 a 1 000 mg/kg/deň. Dávka 300 mg/kg/deň u potkanov sa spájala s hodnotou plazmatickej expozície (AUC) ceftolozánu nižšou ako hodnota plazmatickej AUC ceftolozánu pri najvyššej odporúčanej dávke u ľudí, 2 gramy každých 8 hodín.

Po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu potkanom došlo k narušeniu perinatálneho/postnatálneho vývinu (znížená hmotnosť mláďat, zvýšený počet pôrodov mŕtvych mláďat, zvýšená úmrtnosť mláďat) súbežne s materskou toxicitou.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie na hodnotenie environmentálneho rizika preukázali, že jedno z liečiv, ceftolozán, môže predstavovať riziko pre organizmy žijúce v povrchovej vode (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
arginín
kyselina citrónová, bezvodá

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii a zriedení sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri použití počas 24 hodín pri izbovej teplote alebo počas 4 dní pri 2 až 8 °C. Liek je citlivý na svetlo a má sa chrániť pred svetlom, ak sa neuchováva v pôvodnom obale.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka (číre sklo typu I), so zátkou (brómbutylová guma) a odklápacím viečkom.

Veľkosť balenia po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku musí byť dodržaný aseptický postup.

Príprava dávok

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa v každej injekčnej liekovke rekonštituuje s 10 ml vody na injekcie alebo s roztokom chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii sa má injekčná liekovka jemne pretrepať až do rozpustenia prášku. Konečný objem v injekčnej liekovke je približne 11,4 ml. Výsledná koncentrácia v injekčnej liekovke je približne 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozánu a 44 mg/ml tazobaktámu).

UPOZORNENIE: REKONŠTITUOVANÝ ROZTOK NIE JE URČENÝ PRIAMO NA INJEKCIU.

Infúzny roztok Zerbaxy je číry a bezfarebný až slabo žltý.

Obmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť lieku.

Odporúčané dávkovacie režimy Zerbaxy na základe indikácie a funkcie obličiek, pozri časť 4.2. Príprava každej dávky je uvedená nižšie.

Pokyny na prípravu dávok pre dospelých v INFÚZNOM VAKU:

Na prípravu dávky 2 g ceftolozánu / 1 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah dvoch rekonštituovaných injekčných liekoviek (približne 11,4 ml v injekčnej liekovke) pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 1,5 g ceftolozánu / 0,75 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah jednej rekonštituovanej injekčnej liekovky (približne 11,4 ml v injekčnej liekovke) a 5,7 ml z druhej rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku

s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah (približne 11,4 ml) rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 500 mg ceftolozánu / 250 mg tazobaktámu: Natiahnite 5,7 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 300 mg ceftolozánu / 150 mg tazobaktámu: Natiahnite 3,5 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 250 mg ceftolozánu / 125 mg tazobaktámu: Natiahnite 2,9 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 100 mg ceftolozánu / 50 mg tazobaktámu: Natiahnite 1,2 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Pokyny na prípravu pediatrických dávok v INFÚZNOM VAKU alebo v INFÚZNEJ STRIEKAČKE:

POZNÁMKA: Nasledujúci postup popisuje kroky na prípravu 100 ml zásobného roztoku s konečnou koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu. Objem tohto zásobného roztoku, ktorý sa má podať pediatrickému pacientovi, je založený na výpočte príslušnej dávky na základe telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2). Poskytnuté sú podrobné kroky a výpočty.

1. Príprava zásobného roztoku (100 ml s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu):
Natiahnite celý obsah (približne 11,4 ml) rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 89 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.
2. Príprava potrebného objemu zásobného roztoku na infúziu:
 - a. Vypočítajte príslušné množstvo Zerbaxy (v mg) na podanie požadovanej dávky pediatrickému pacientovi. Na základe tejto dávky v mg vypočítajte príslušný objem zásobného roztoku s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu, ktorý sa má podať. Pre potvrdenie výpočtov pozri tabuľku 5 nižšie. Všimnite si, že tabuľka NEZAHŔŇA všetky možné vypočítané dávky, ale možno ju použiť na odhadnutie približného objemu na overenie výpočtu.
 - b. Preneste príslušne vypočítaný objem zásobného roztoku do infúzneho vaku alebo infúznej striekačky primeranej veľkosti. Hodnoty uvedené v tabuľke 5 sú približné a pri menších objemoch môže byť potrebné zaokrúhlenie na najbližší dielik stupnice striekačky primeranej veľkosti.

Tabuľka 5: Príprava Zerbaxy pre pediatrických pacientov (od narodenia* až do veku menej ako 18 rokov) zo 100 ml zásobného roztoku s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu

Dávka Zerbaxy (mg/kg)	Telesná hmotnosť (kg)	Vypočítané množstvo ceftolozánu (mg)	Vypočítané množstvo tazobaktámu (mg)	Objem zásobného roztoku na podanie pacientovi (ml)
20 mg/kg ceftolozánu / 10 mg/kg tazobaktámu**	50 a viac	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

*Definované ako > 32 týždňov gestačného veku a ≥ 7 dní po narodení.

**U detí s telesnou hmotnosťou > 50 kg a s eGFR > 50 ml/min/1,73 m² sa nemá presiahnuť maximálna dávka 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu.

Jedno z liečiv, ceftolozán, môže mať pri preniknutí do vodného životného prostredia škodlivé účinky (pozri časť 5.3). Nelikvidujte akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku odpadovou vodou. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1032/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2015
 Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Zerbaxa 1 g / 0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok
ceftolozán / tazobaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje ceftolozánium-sulfát zodpovedajúci 1 g ceftolozánu a sodnú soľ tazobaktámu zodpovedajúcu 0,5 g tazobaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, arginín, bezvodá kyselina citrónová.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1032/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zerbaxa 1 g / 0,5 g prášok na koncentrát
ceftolozán / tazobaktám

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zerbaxa 1 g / 0,5 g prášok na koncentrát na infúzny roztok ceftolozán/tazobaktám

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zerbaxa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zerbaxu
3. Ako používať Zerbaxu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zerbaxu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zerbaxa a na čo sa používa

Zerbaxa je liek používaný na liečbu viacerých bakteriálnych infekcií. Obsahuje dve liečivá:

- ceftolozán, antibiotikum, ktoré patrí do skupiny „cefalosporínov“ a ktoré môže ničiť určité baktérie, ktoré môžu spôsobiť infekciu;
- tazobaktám, ktorý blokuje účinok určitých enzýmov nazývaných betalaktamázy. Tieto enzýmy spôsobujú odolnosť baktérií voči ceftolozánu tým, že rozložia antibiotikum predtým, ako môže účinkovať. Tazobaktám zvyšuje účinnosť ceftolozánu v ničení baktérií tým, že blokuje ich účinok.

Zerbaxa sa používa vo všetkých vekových skupinách na liečbu komplikovaných infekcií brušnej dutiny, obličiek a močových ciest.

Zerbaxa sa tiež používa u dospelých na liečbu infekcie pľúc nazývanej „pneumónia“.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zerbaxu

Nepoužívajte Zerbaxu

- ak ste alergický na ceftolozán, tazobaktám alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický na lieky známe ako „cefalosporíny“.
- ak ste mali závažnú alergickú reakciu (napr. závažné odlupovanie kože, opuch tváre, rúk, chodidiel, pier, jazyka alebo hrdla; alebo ťažkosti pri prehĺtaní či dýchaní) na určité iné antibiotiká (napr. penicilíny alebo karbapenémy).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako použijete Zerbaxu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak viete, že ste alebo ste v minulosti boli alergický na cefalosporíny, penicilíny alebo iné antibiotiká.

Ak sa počas používania Zerbaxy u vás vyvinie hnačka, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby alebo po liečbe Zerbaxou sa u vás môžu objaviť infekcie spôsobené baktériami, ktoré nie sú citlivé na Zerbaxu, alebo infekcie spôsobené hubou. Ak si myslíte, že máte ďalšiu infekciu, povedzte to svojmu lekárovi.

Liečba Zerbaxou niekedy vedie k tvorbe protilátok, ktoré ovplyvňujú vaše červené krvinky. Ak vám povedia, že sa u vás objavil neobvyklý výsledok vyšetrenia krvi (nazývané Coombsov test), povedzte vášmu lekárovi, že dostávate alebo ste nedávno dostali Zerbaxu.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom mladším ako 18 rokov na liečbu pneumónie, pretože k dispozícii nie je dostatok informácií o použití v tejto vekovej skupine na liečbu tejto infekcie.

Iné lieky a Zerbaxa

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa môžu s ceftolozánom a s tazobaktámom vzájomne ovplyvňovať. Patria sem:

- Probenecid (liek na dnu). Môže zvýšiť čas potrebný pre vylúčenie tazobaktámu z vášho tela.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár odporučí, či máte počas tehotenstva dostať Zerbaxu.

Ak dojčíte, váš lekár vám odporučí, či máte prestať dojčiť, alebo či máte ukončiť alebo sa vyhnúť liečbe Zerbaxou, po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zerbaxa môže spôsobiť závrat, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zerbaxa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 230 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 11,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Injekčná liekovka rekonštituovaná s 10 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (fyziologický roztok) na injekciu obsahuje 265 mg sodíka v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 13,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Zerbaxu

Váš lekár alebo iný zdravotnícky pracovník vám podá tento liek do jednej z vašich žíl prostredníctvom infúzie (po kvapkách) trvajúcej jednu hodinu. Dávka lieku, ktorú vám podajú, závisí na tom, či máte alebo nemáte problémy s obličkami.

Dávka závisí od typu infekcie, ktorú máte, miesta vo vašom tele, kde sa infekcia nachádza a od závažnosti vašej infekcie. Váš lekár určí dávku, ktorú potrebujete.

Použitie u dospelých

Odporúčaná dávka Zerbaxy je 1 g ceftolozánu a 0,5 g tazobaktámu alebo 2 g ceftolozánu a 1 g tazobaktámu každých 8 hodín, ktorá sa podáva do jednej z vašich žíl (priamo do krvného obehu).

Liečba Zerbaxou trvá obvykle 4 až 14 dní, v závislosti od závažnosti a miesta infekcie, a od toho, ako vaše telo odpovedá na liečbu.

Použitie u detí a dospelých

Odporúčaná dávka Zerbaxy je 20 mg/kg ceftolozánu a 10 mg/kg tazobaktámu každých 8 hodín, ktorá sa podáva do jednej z vašich žíl (priamo do krvného obehu). Dávka nesmie presiahnuť 1 g ceftolozánu a 0,5 g tazobaktámu.

Liečba Zerbaxou trvá obvykle 5 až 14 dní, v závislosti od závažnosti a miesta infekcie, a od toho, ako vaše telo odpovedá na liečbu.

Pacienti s problémami s obličkami

Možno bude potrebné, aby váš lekár znížil dávku Zerbaxy alebo rozhodol, ako často vám Zerbaxu podajú. Váš lekár vám môže tiež urobiť krvné testy, aby sa uistil, že dostávate primeranú dávku, najmä ak musíte používať tento liek dlhodobo.

Ak použijete viac Zerbaxy, ako máte

Keďže vám tento liek podá lekár alebo iný zdravotnícky pracovník, je veľmi nepravdepodobné, že vám podajú priveľa Zerbaxy. Ak však máte akékoľvek pochybnosti, okamžite informujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Ak prestanete používať Zerbaxu

Ak si myslíte, že ste nedostali dávku Zerbaxy, okamžite informujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás objavia tieto príznaky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, pretože môžete potrebovať bezodkladnú zdravotnú starostlivosť:

- náhly opuch vašich pier, tváre, hrdla alebo jazyka; závažná vyrážka; a ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním. Môže sa jednať o prejavy závažnej alergickej reakcie (anafylaxia) a môžu byť život ohrožujúce.
- hnačka, ktorá je silná alebo neustupuje, alebo stolica s obsahom krvi alebo hlienu počas liečby alebo po liečbe Zerbaxou. V tomto prípade nesmiete užívať lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú vyprázdňovanie stolice.

Dospelí liečení na komplikované infekcie brušnej dutiny, obličiek a močových ciest

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

Bolesť hlavy, bolesť žalúdka, zápcha, hnačka, nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (z vyšetrení krvi), vyrážka, horúčka (vysoká teplota), zníženie krvného tlaku, zníženie hladín draslíka (z vyšetrení krvi), zvýšenie počtu určitého typu krvných buniek známych ako krvné doštičky, závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom, reakcie v mieste podania infúzie.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Zápál hrubého čreva spôsobený baktériou *C. difficile*, zápál žalúdka, nafúknutie brucha, porucha trávenia, nadmerné množstvo plynu v žalúdku alebo čreve, upchatie čreva, kvasinková infekcia úst (afta), kvasinková infekcia ženských pohlavných orgánov, hubová infekcia močových ciest, zvýšenie hladín cukru (glukózy, z vyšetrení krvi), zníženie hladín horčíka (z vyšetrení krvi), zníženie hladín fosfátu (z vyšetrení krvi), ischemická cievna mozgová príhoda (cievna mozgová príhoda zapríčinená zníženým prietokom krvi v mozgu), podráždenie alebo zápál žily v mieste podania injekcie, žilová trombóza (krvná zrazenina v žile), nízke počty červených krviniek, fibrilácia predsiení (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca), rýchly tlkot srdca, angina pectoris (bolesť v hrudníku alebo pocit tiesne, tlaku alebo ťažoby na hrudníku), svrbivá vyrážka alebo

opuch na koži, žihľavka, pozitívny Coombsov test (vyšetrenie krvi, ktorým sa zisťuje prítomnosť protilátok, ktoré môžu bojovať proti vašim červeným krvinkám), problémy s obličkami, ochorenie obličiek, dýchavičnosť.

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované u detí a dospievajúcich liečených na komplikované infekcie brušnej dutiny, obličiek a močových ciest

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

Zvýšená chuť do jedla, nízke počty bielych krviniek, zmena vo vnímaní chuti.

Dospelí liečení na infekciu pľúc nazývanú „pneumónia“

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

Zápal hrubého čreva spôsobený baktériou *C. difficile*, hnačka, vracanie, zvýšenie hladín pečeneových enzýmov (z vyšetrení krvi).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Infekcia spôsobená baktériou *C. difficile*, pozitívny test na *C. difficile* (z vyšetrenia stolice), pozitívny Coombsov test (vyšetrenie krvi, ktorým sa zisťuje prítomnosť protilátok, ktoré môžu bojovať proti vašim červeným krvinkám).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zerbaxu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zerbaxa obsahuje

- Liečivá sú ceftolozán a tazobaktám.
- Každá injekčná liekovka obsahuje ceftolozánium-sulfát zodpovedajúci 1 g ceftolozánu a sodnú soľ tazobaktámu zodpovedajúcu 0,5 g tazobaktámu. Pre dávky vyššie ako 1 g ceftolozánu a 0,5 g tazobaktámu sa používajú dve injekčné liekovky.
- Ďalšie pomocné látky sú chlorid sodný, arginín a bezvodá kyselina citrónová.

Ako vyzerá Zerbaxa a obsah balenia

Zerbaxa je biely až slabo žltý prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát) dodávaný v injekčnej liekovke.

Zerbaxa je dostupná v baleniach obsahujúcich 20 ml injekčnú liekovku z číreho skla typu I so zátkou (brómbutylová guma) a odklápacím viečkom.

Veľkosť balenia po 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava roztokov

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku musí byť dodržaný aseptický postup.

Príprava dávok

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa v každej injekčnej liekovke rekonštituuje s 10 ml vody na injekcie alebo s roztokom chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii sa má injekčná liekovka jemne pretrepať až do rozpustenia prášku. Konečný objem v injekčnej liekovke je približne 11,4 ml. Výsledná koncentrácia v injekčnej liekovke je približne 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozánu a 44 mg/ml tazobaktámu).

UPOZORNENIE: REKONŠTITUOVANÝ ROZTOK NIE JE URČENÝ PRIAMO NA INJEKCIU.

Infúzny roztok Zerbaxy je číry a bezfarebný až slabo žltý.

Obmeny sfarbenia v tomto rozsahu neovplyvňujú účinnosť lieku.

Po rekonštitúcii a zriedení sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri použití počas 24 hodín pri izbovej teplote alebo počas 4 dní pri 2 až 8 °C. Liek je citlivý na svetlo a má sa chrániť pred svetlom, ak sa neuchováva v pôvodnom obale.

Odporúčané dávkovacie režimy Zerbaxy na základe indikácie a funkcie obličiek, pozri časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Príprava každej dávky je uvedená nižšie.

Pokyny na prípravu dávok pre dospelých v INFÚZNOM VAKU:

Na prípravu dávky 2 g ceftolozánu / 1 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah dvoch rekonštituovaných injekčných liekoviek (približne 11,4 ml v injekčnej liekovke) pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 1,5 g ceftolozánu / 0,75 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah jednej rekonštituovanej injekčnej liekovky (približne 11,4 ml v injekčnej liekovke) a 5,7 ml z druhej rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu: Natiahnite celý obsah (približne 11,4 ml) rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 500 mg ceftolozánu / 250 mg tazobaktámu: Natiahnite 5,7 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 300 mg ceftolozánu / 150 mg tazobaktámu: Natiahnite 3,5 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 250 mg ceftolozánu / 125 mg tazobaktámu: Natiahnite 2,9 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Na prípravu dávky 100 mg ceftolozánu / 50 mg tazobaktámu: Natiahnite 1,2 ml obsahu rekonštituovanej injekčnej liekovky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 100 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.

Pokyny na prípravu pediatrických dávok v INFÚZNOM VAKU alebo v INFÚZNEJ STRIEKAČKE:

POZNÁMKA: Nasledujúci postup popisuje kroky na prípravu 100 ml zásobného roztoku s konečnou koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu. Objem tohto zásobného roztoku, ktorý sa má podať pediatrickému pacientovi, je založený na výpočte príslušnej dávky na základe telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku). Poskytnuté sú podrobné kroky a výpočty.

1. Príprava zásobného roztoku (100 ml s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu):
Natiahnite celý obsah (približne 11,4 ml) rekonštituovanej injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky a pridajte ho do infúzneho vaku s obsahom 89 ml 0,9 % chloridu sodného na injekciu (fyziologický roztok) alebo 5 % glukózy na injekciu.
2. Príprava potrebného objemu zásobného roztoku na infúziu:
 - a. Vypočítajte príslušné množstvo Zerbaxy (v mg) na podanie požadovanej dávky pediatrickému pacientovi. Na základe tejto dávky v mg vypočítajte príslušný objem zásobného roztoku s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu, ktorý sa má podať. Pre potvrdenie výpočtov pozri tabuľku 1 nižšie. Všimnite si, že tabuľka NEZAHŔŇA všetky možné vypočítané dávky, ale možno ju použiť na odhadnutie približného objemu na overenie výpočtu.
 - b. Preneste príslušne vypočítaný objem zásobného roztoku do infúzneho vaku alebo infúznej striekačky primeranej veľkosti. Hodnoty uvedené v tabuľke 1 sú približné a pri menších objemoch môže byť potrebné zaokrúhlenie na najbližší dielik stupnice striekačky primeranej veľkosti.

Tabuľka 1: Príprava Zerbaxy pre pediatrických pacientov (od narodenia* až do veku menej ako 18 rokov) zo 100 ml zásobného roztoku s koncentráciou 10 mg/ml ceftolozánu / 5 mg/ml tazobaktámu

Dávka Zerbaxy (mg/kg)	Telesná hmotnosť (kg)	Vypočítané množstvo ceftolozánu (mg)	Vypočítané množstvo tazobaktámu (mg)	Objem zásobného roztoku na podanie pacientovi (ml)
20 mg/kg ceftolozánu / 10 mg/kg tazobaktámu**	50 a viac	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

*Definované ako > 32 týždňov gestačného veku a ≥ 7 dní po narodení.

**U detí s telesnou hmotnosťou > 50 kg a s eGFR > 50 ml/min/1,73 m² sa nemá presiahnuť maximálna dávka 1 g ceftolozánu / 0,5 g tazobaktámu.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá presiahnuť 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Jedno z liečiv, ceftolozán, môže mať pri preniknutí do vodného životného prostredia škodlivé účinky. Nelikvidujte akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku odpadovou vodou. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.