

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zerbaxa 1 g / 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera ceftolozanu siarczan w ilości odpowiadającej 1 g ceftolozanu oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu.

Po rekonstytucji przy użyciu 10 ml rozpuszczalnika, całkowita objętość roztworu w fiolce to 11,4 ml i zawiera 88 mg/ml ceftolozanu i 44 mg/ml tazobaktamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 10 mmol (230 mg) sodu.

Po rekonstytucji proszku przy użyciu 10 ml roztworu 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań, fiolka zawiera 11,5 mmol (265 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy białej do żółtawej.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zerbaxa jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej (patrz punkt 4.4);
- ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- powikłane zakażenia dróg moczowych (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Zerbaxa jest także wskazany w leczeniu następującego zakażenia u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) (patrz punkt 5.1):

- szpitalne zapalenie płuc (ang. HAP, hospital-acquired pneumonia), w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (ang. VAP, ventilator-associated pneumonia).

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania dożylnego u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min, w zależności od rodzaju zakażenia został przedstawiony w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawka dożylna produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od rodzaju zakażenia u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z klirensem kreatyniny* > 50 ml/min

Rodzaj zakażenia	Dawka	Częstość podawania	Czas infuzji	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenie w obrębie jamy brzusznej**	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	4-14 dni
Powikłane zakażenie dróg moczowych Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	7 dni
Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną***	2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu	Co 8 godzin	1 godzina	8-14 dni

*Kliren timer kreatyniny oszacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta.

**W przypadku podejrzenia występowania patogenów beztlenowych należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem.

***Należy stosować w skojarzeniu z antybiotykiem aktywnym przeciwko drobnoustrojom Gram-dodatnim, o których wiadomo lub podejrzewa się, że przyczyniają się do procesu zakaźnego.

Zalecany schemat dawkowania dożylnego u dzieci i młodzieży z szacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. eGFR, estimated glomerular filtration rate) wynoszącym > 50 ml/min/1,73 m² pc. w zależności od rodzaju zakażenia przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Dawka dożylna produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od rodzaju zakażenia u dzieci i młodzieży (od urodzenia* do poniżej 18 lat) z eGFR > 50 ml/min/1,73 m² pc.**

Rodzaj zakażenia	Dawka	Częstość podawania	Czas infuzji	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenie w obrębie jamy brzusznej***	20 mg/kg mc. ceftolozanu / 10 mg/kg mc. tazobaktamu do dawki maksymalnej wynoszącej 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu****	Co 8 godzin	1 godzina	5-14 dni*****
Powikłane zakażenie dróg moczowych Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	20 mg/kg mc. ceftolozanu / 10 mg/kg mc. tazobaktamu do dawki maksymalnej wynoszącej 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu****	Co 8 godzin	1 godzina	7-14 dni*****

*Wiek zdefiniowany jako okres od > 32. tygodnia ciąży do ≥ 7 dni po porodzie.

**eGFR oszacowany na podstawie wzoru Bedside Schwartz'a.

***W przypadku podejrzenia występowania patogenów beztlenowych należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem.

****U dzieci o masie ciała > 50 kg nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu.

*****Podany całkowity czas trwania leczenia może obejmować stosowanie produktu leczniczego Zerbaxa podawanego dożylnie, a następnie odpowiedniego leczenia doustnego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki wyłącznie ze względu na wiek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny > 50 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, należy dostosować dawkę zgodnie z wytycznymi podanymi w Tabeli 3 (patrz punkty 5.1 oraz 6.6).

Tabela 3: Zalecane schematy dawkowania produktu leczniczego Zerbaxa w infuzji dożylniej u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z klirensem kreatyniny* ≤ 50 ml/min

Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)*	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, powikłane zakażenia dróg moczowych i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek**	Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**
30 do 50	500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin	1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin
15 do 29	250 mg ceftolozanu / 125 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin	500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu dożylnie, co 8 godzin
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializie	Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu, a następnie po 8 godzinach dawka podtrzymująca wynosząca 100 mg ceftolozanu / 50 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia (w dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę należy podawać najwcześniej jak to możliwe po zakończeniu hemodializy)	Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 1,5 g ceftolozanu / 0,75 g tazobaktamu, a następnie po 8 godzinach dawka podtrzymująca 300 mg ceftolozanu / 150 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia (w dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę należy podawać najwcześniej jak to możliwe po zakończeniu hemodializy)

*Klirens kreatyniny oszacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta.

**Wszystkie dawki produktu leczniczego Zerbaxa, we wszystkich wskazaniach, należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę. Czas trwania leczenia powinien być zgodny z zaleceniami podanymi w Tabeli 1.

Nie ma wystarczających informacji, aby zalecić schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² pc.) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ceftolozanu z tazobaktamem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc (HAP), w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zerbaxa jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę dla wszystkich dawek.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na którykolwiek antybiotyk z grupy cefalosporyn;
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj antybiotyków beta-laktamowych (np. penicyliny lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić ciężkie i niekiedy zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne) (patrz punkty 4.3 i 4.8). Jeśli w czasie leczenia ceftolozanem z tazobaktamem wystąpi ciężka reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i podjąć odpowiednie działania.

U pacjentów z nadwrażliwością na cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie, może również występować nadwrażliwość na ceftolozan z tazobaktamem.

Ceftolozan z tazobaktamem jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na ceftolozan, tazobaktam lub cefalosporyny w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Ceftolozan z tazobaktamem jest również przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj antybiotyków beta-laktamowych (np. penicyliny lub karbapenemy) (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów z innego rodzaju reakcjami nadwrażliwości na penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

Wpływ na czynność nerek

U dorosłych pacjentów otrzymujących ceftolozan z tazobaktamem obserwowano osłabienie czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę ceftolozanu z tazobaktamem należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.2, Tabela 3).

W badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek, skuteczność ceftolozanu z tazobaktamem u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia była mniejsza niż u pacjentów z normalną czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia występują zaburzenia czynności nerek, należy regularnie kontrolować w celu wykrycia jakichkolwiek zmian w czynności nerek występujących w czasie leczenia, a dawkę ceftolozanu z tazobaktamem należy odpowiednio dostosować.

Ograniczenia badań klinicznych

Pacjenci z ciężkim upośledzeniem odporności, pacjenci z ciężką neutropenią oraz pacjenci dializowani ze schyłkową niewydolnością nerek zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, najczęstszą diagnozą była perforacja wyrostka robaczkowego lub ropień okołowyrostkowy (420 z 970 [43,3%] pacjentów), z czego u 137 z 420 (32,6%) z tych pacjentów na początku leczenia występowało rozlane zapalenie otrzewnej. U około 82% wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu wynik w skali APACHE II (ang. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) wynosił < 10, a u 2,3% pacjentów na początku leczenia występowała bakteriemia. Wśród pacjentów podlegających ocenie klinicznej (ang. CE, clinically evaluable), odsetki wyleczalności klinicznej dla ceftolozanu z tazobaktamem wynosiły 95,9% u 293 pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz 87,8% u 82 pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u dorosłych pacjentów z powikłanymi zakażeniami dolnych dróg moczowych są ograniczone. W randomizowanym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą u 18,2% (126 z 693) pacjentów spełniających określone w badaniu kryteria mikrobiologiczne (ang. ME, microbiologically evaluable) występowało powikłane zakażenie dolnych dróg moczowych, w tym u 60 ze 126 pacjentów, którzy byli leczeni ceftolozanem z tazobaktamem. U jednego z tych 60 pacjentów na początku leczenia występowała bakteriemia.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania ceftolozanu z tazobaktamem zgłaszano przypadki występowania zapalenia jelita grubego związanego z leczeniem przeciwbakteryjnym oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Zakażenia tego typu mogą mieć nasilenie od łagodnego do zagrażającego życiu. Z tego względu istotne jest, aby brać pod uwagę powyższą diagnozę u pacjentów z biegunką występującą w czasie podawania lub po podaniu ceftolozanu z tazobaktamem. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia ceftolozanem z tazobaktamem i zastosowanie leczenia wspomagającego w skojarzeniu z właściwym leczeniem zakażenia *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmy niewrażliwe na leczenie

Stosowanie ceftolozanu z tazobaktamem może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych mikroorganizmów. Jeśli w czasie leczenia lub po zakończeniu leczenia wystąpi nadkażenie, należy podjąć odpowiednie działania.

Ceftolozan z tazobaktamem nie jest aktywny przeciwko bakteriom wytwarzającym enzymy beta-laktamazy, które mogą rozkładać ceftolozan i jednocześnie nie są hamowane przez składnik - tazobaktam (patrz punkt 5.1).

Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (test Coombsa) i ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Podczas leczenia ceftolozanem z tazobaktamem (patrz punkt 4.8) możliwe jest wystąpienie pozytywnego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. DAGT, direct antiglobulin test). W badaniach klinicznych u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpił pozytywny wynik DAGT, nie stwierdzono oznak hemolizy.

Zawartość sodu

Ceftolozan z tazobaktamem zawiera 230 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 11,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych wynoszącej 2 g. Fiolka po rekonstytucji z zastosowaniem 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (sól fizjologiczna) do wstrzykiwań zawiera 265 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 13,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych wynoszącej 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie badań *in vitro* oraz *in vivo* nie oczekuje się wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy ceftolozanem z tazobaktamem a substratami, inhibitorami i induktorami enzymów cytochromu P450 (CYP).

Badania *in vitro* wykazały, że ceftolozan, tazobaktam oraz metabolit M1 tazobaktamu w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamują aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 i nie indukują CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Ceftolozan i tazobaktam w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie są substratami dla glikoproteiny P ani BCRP, a tazobaktam nie jest substratem dla OCT2 w warunkach *in vitro*. Dane z badań *in vitro* wskazują, że ceftolozan w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamuje glikoproteiny P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2-K w warunkach *in vitro*. Dane z badań *in vitro* wskazują, że ani tazobaktam, ani metabolit M1 tazobaktamu w stężeniach terapeutycznych w osoczu nie hamują białek transportujących, takich jak glikoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 lub BSEP.

Tazobaktam jest substratem dla OAT1 i OAT3. W warunkach *in vitro* tazobaktam hamował ludzkie białka transportujące OAT1 i OAT3 przy wartościach IC_{50} wynoszących odpowiednio 118 oraz 147 $\mu\text{g/ml}$. Jednoczesne podawanie w badaniu klinicznym ceftolozanu z tazobaktamem z substratem OAT1 i OAT3 furosemidem nie doprowadziło do znaczącego zwiększenia ekspozycji w osoczu na furosemid (stosunek średnich geometrycznych 0,83 i 0,87 odpowiednio dla C_{max} oraz AUC). Jednakże, substancje czynne, które hamują OAT1 lub OAT3 (np. probenecyd), mogą zwiększać stężenie tazobaktamu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ceftolozanu z tazobaktamem u kobiet w okresie ciąży. Tazobaktam przenika przez łożysko. Nie wiadomo, czy ceftolozan przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach dotyczące tazobaktamu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), bez udowodnionego działania teratogennego. Badania na myszach i szczurach dotyczące ceftolozanu nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję ani działania teratogennego. Podawanie ceftolozanu szczurom w okresie ciąży i podczas karmienia piersią prowadziło do osłabienia reakcji na nieoczekiwany bodziec akustyczny (ang. startle response) w 60. dniu po urodzeniu u samców (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Zerbaxa powinien być podawany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla kobiety w okresie ciąży i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ceftolozan i tazobaktam przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Zerbaxa biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ceftolozanu i tazobaktamu na płodność u ludzi. Badania dotyczące płodności u szczurów nie wykazały wpływu na płodność i reprodukcję po dootrzewnowym podaniu tazobaktamu lub po podaniu ceftolozanu we wlewie dożylnym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zerbaxa wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Zerbaxa mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Zerbaxa oceniono w kontrolowanych, porównawczych badaniach klinicznych III fazy, dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych (w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek) prowadzonych wśród dorosłych pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ łącznie w badaniach klinicznych III fazy dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa były: nudności, ból głowy, zaparcia, biegunka i gorączka. Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Produkt leczniczy Zerbaxa oceniono w kontrolowanym, porównawczym badaniu klinicznym III fazy z udziałem dorosłych pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$ w badaniach III fazy dotyczących szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa były: biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszano w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Zerbaxa prowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych ceftolozanu z tazobaktamem prowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> ²	Kandydozy, w tym jamy ustnej i gardła oraz sromu i pochwy ¹ , zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> ¹ , grzybicze zakażenie dróg moczowych ¹ , zakażenie <i>Clostridioides difficile</i> ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytoza ¹	Niedokrwistość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia ¹	Hiperglikemia ¹ , hipomagnezemia ¹ , hipofosfatemia ¹
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność ¹ , niepokój ¹	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹ , zawroty głowy ¹	Udar niedokrwienny ¹
Zaburzenia serca		Migotanie przedsionków ¹ , częstoskurcz ¹ , dusznica bolesna ¹
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ¹	Zapalenie żył ¹ , zakrzepica żylna ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ¹ , biegunka ³ , zaparcia ¹ , wymioty ³ , ból brzucha ¹	Zapalenie żołądka ¹ , rozdęcie brzucha ¹ , niestrawność ¹ , wzdęcia ¹ , porażenna niedrożność jelita ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹	Pokrzywka ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek ¹ , niewydolność nerek ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹ , reakcje w miejscu infuzji ¹	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ³ , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ³ , zwiększenie aktywności aminotransferaz ² , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ² , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ² , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ²	Dodatni wynik testu Coombsa ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w surowicy ¹ , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy ¹ , dodatni wynik testu na obecność zakażenia bakteriami <i>Clostridioides</i> ²

¹ Charakterystyczne dla wskazań do stosowania w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek oraz powikłanych zakażeniach dróg moczowych leczonych produktem leczniczym Zerbaxa (1 g / 0,5 g dożylnie co 8 godzin) przez okres do 14 dni.

² Charakterystyczne dla wskazań do stosowania w szpitalnym zapaleniu płuc, w tym w zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną leczonych produktem leczniczym Zerbaxa (2 g / 1 g dożylnie co 8 godzin) przez okres do 14 dni.

³ Dotyczy wszystkich wskazań do stosowania: powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, powikłanych zakażeń dróg moczowych oraz szpitalnego zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z dwóch badań, w których 70 pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i 100 pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (w tym z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek) otrzymywało produkt leczniczy Zerbaxa. Profil bezpieczeństwa stosowania u tych 170 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży był zasadniczo podobny do profilu obserwowanego w populacji dorosłych pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (w tym z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek). W populacji dzieci i młodzieży zaobserwowano trzy dodatkowe działania niepożądane: neutropenię, zwiększenie łaknienia i zaburzenia smaku (wszystkie z częstością występowania określoną jako często). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$ łącznie w badaniach II fazy przeprowadzonych u dzieci i młodzieży) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa były: biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej są ograniczone.

Opis wybranych działań niepożądanych

Parametry laboratoryjne

Podczas leczenia produktem leczniczym Zerbaxa możliwe jest wystąpienie dodatniego wyniku bezpośredniego testu Coombsa. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 0,2% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 0% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt porównawczy w badaniach klinicznych dotyczących powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeń dróg moczowych z udziałem dorosłych pacjentów. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 31,2% w przypadku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 3,6% w przypadku pacjentów otrzymujących meropenem w badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 45,3% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 33,3% u pacjentów otrzymujących meropenem w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży dotyczącym powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej. Częstość występowania przypadków serokonwersji na dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa wyniosła 29,7% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zerbaxa i 8,7% u pacjentów otrzymujących meropenem w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży dotyczącym powikłanych zakażeń dróg moczowych. W badaniach klinicznych nie stwierdzono hemolizy w żadnej grupie leczenia u pacjentów, u których wynik bezpośredniego testu Coombsa zmienił się na dodatni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu leczniczego Zerbaxa. Największa pojedyncza dawka produktu leczniczego Zerbaxa zastosowana w badaniach klinicznych i podawana zdrowym ochotnikom wynosiła 3 g ceftolozanu z 1,5 g tazobaktamu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zerbaxa i rozpocząć ogólne leczenie wspomagające. Produkt leczniczy Zerbaxa można usunąć za pomocą hemodializy. W czasie dializy usuwane było około 66% ceftolozanu, 56% tazobaktamu oraz 51% metabolitu M1 tazobaktamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki do stosowania ogólnego, inne cefalosporyny i karbapenemy, kod ATC: J01DI54.

Mechanizm działania

Ceftolozan należy do grupy substancji przeciwbakteryjnych nazywanych cefalosporynami. Ceftolozan wykazuje aktywność bakteriobójczą poprzez wiązanie się z ważnymi białkami wiążącymi penicylinę (ang. PBPs, penicillin-binding proteins), co prowadzi do zahamowania syntezy ściany komórkowej bakterii i w efekcie do śmierci komórki.

Tazobaktam jest beta-laktamem strukturalnie podobnym do penicylin. Jest inhibitorem wielu beta-laktamaz molekularnych klasy A, w tym enzymów CTX-M, SHV i TEM. Patrz poniżej.

Mechanizmy oporności

Mechanizmy oporności bakteryjnej na ceftolozan z tazobaktamem obejmują:

- i. Wytwarzanie beta-laktamaz, które mogą hydrolizować ceftolozan oraz których aktywność nie jest hamowana przez tazobaktam (patrz poniżej)
- ii. Modyfikację białek PBP

Tazobaktam nie hamuje aktywności wszystkich enzymów klasy A.

Ponadto tazobaktam nie hamuje aktywności następujących rodzajów beta-laktamaz:

- i. Enzymów AmpC (wytwarzanych przez bakterie z rodziny Enterobacterales)
- ii. Karbapenemaz serynowych (np. karbapenemazy *Klebsiella pneumoniae* [KPC])
- iii. Metallo-beta-laktamaz (np. metallo-beta-laktamaza New Delhi [NDM])
- i.v. Beta-laktamaz klasy D wg klasyfikacji Amblera (OXA-karbapenemazy).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Dla ceftolozanu czas, po którym stężenie ceftolozanu w osoczu przekroczy minimalne stężenie hamujące dla danego patogenu okazał się być najlepszym wskaźnikiem skuteczności w zwierzęcym modelu zakażenia.

Dla tazobaktamu indeks farmakodynamiczny powiązany ze skutecznością został określony jako procentowy udział przerw w podawaniu leku, podczas których stężenie tazobaktamu w osoczu przekracza wartość progową (%T > wartość progowa). Określono, że parametrem pozwalającym najlepiej przewidzieć skuteczność tazobaktamu w modelach nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo* jest czas, w którym jego stężenie przekracza wartość progową.

Wartości graniczne - badanie wrażliwości

Graniczne wartości minimalnych stężeń hamujących ustalone przez Europejską Komisję Testowania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST), zostały podane poniżej:

Patogen	Rodzaj zakażenia	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
		Wrażliwy	Oporny
Bakterie z rodziny Enterobacterales	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej* Powikłane zakażenia dróg moczowych* Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek* Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej* Powikłane zakażenia dróg moczowych* Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek* Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną**	≤ 0,5	> 0,5

*W przypadku podawania 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu dożylnie co 8 godzin.

**W przypadku podawania 2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu dożylnie co 8 godzin.

Skuteczność kliniczna względem określonych patogenów

W badaniach klinicznych wykazano skuteczność względem patogenów wrażliwych na produkt leczniczy Zerbaxa *in vitro*, wymienionych dla każdego ze wskazań:

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Bakterie Gram-ujemne

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Bakterie Gram-dodatnie

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek

Bakterie Gram-ujemne

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

Bakterie Gram-ujemne

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Nie określono skuteczności klinicznej względem następujących patogenów, chociaż badania *in vitro* sugerują ich wrażliwość na produkt leczniczy Zerbaxa przy braku nabytych mechanizmów oporności:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Dane *in vitro* wskazują, że następujące gatunki nie są wrażliwe na ceftolozan z tazobaktamem:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Zerbaxa oceniono w dwóch, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia (zdefiniowanym jako okres od > 32. tygodnia ciąży do ≥ 7 dni po porodzie) do poniżej 18 lat – jednym u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej (w skojarzeniu z metronidazolem), a drugim u pacjentów z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych i ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Celami pierwszorzędowymi w tych badaniach była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji ceftolozanu z tazobaktamem; drugorzędowym opisowym punktem końcowym była skuteczność. Z udziału w tych badaniach klinicznych wyłączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pc. (oszacowany na podstawie wzoru Bedside Schwartz). Dodatkowo, dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej są bardzo ograniczone (jeden pacjent w grupie leczonej produktem leczniczym Zerbaxa). Odsetek wyleczeń klinicznych podczas badania sprawdzającego wynik leczenia (ang. TOC) (populacja MITT) wyniósł 80,0% (56/70) w przypadku stosowania produktu leczniczego Zerbaxa w porównaniu do 100,0% (21/21) w przypadku stosowania meropenemu u dzieci i młodzieży z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej. Odsetek przypadków eradykacji mikrobiologicznej podczas TOC (populacja mMITT) wyniósł 84,5% (60/71) w przypadku stosowania produktu leczniczego Zerbaxa w porównaniu do 87,5% (21/24) w przypadku stosowania meropenemu u dzieci i młodzieży z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek i powikłanymi zakażeniami dróg moczowych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zerbaxa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpitalnym zapaleniu płuc,

w tym w zapaleniu płuc związanym z wentylacją mechaniczną (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wartość C_{max} oraz AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie stężeń dla ceftolozanu po podaniu dawki pojedynczej wynoszącej od 250 mg do 3 g, a dla tazobaktamu po podaniu dawki pojedynczej wynoszącej od 500 mg do 1,5 g. U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano istotnej kumulacji ceftolozanu z tazobaktamem po wielokrotnym, jednogodzinnym wlewie dożylnym 1 g ceftolozanu z 0,5 g tazobaktamu lub 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu, powtarzanym co 8 godzin przez okres do 10 dni. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftolozanu lub tazobaktamu jest niezależny od dawki.

Dystrybucja

Ceftolozan i tazobaktam w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza (odpowiednio około 16% do 21% oraz 30%). Średnia (współczynnik wariancji CV%) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ceftolozanu z tazobaktamem u zdrowych, dorosłych mężczyzn (n=51) po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 1 g / 0,5 g wynosiła 13,5 l (21%) oraz 18,2 l (25%), odpowiednio, dla ceftolozanu i tazobaktamu. Objętość ta była podobna do objętości płynów pozakomórkowych.

Po podaniu 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu lub w dawkach dostosowanych na podstawie czynności nerek w 1-godzinnych wlewach dożylnych co 8 godzin u dorosłych pacjentów wentylowanych mechanicznie z potwierdzonym lub podejrzanym zapaleniem płuc (N=22), stężenie ceftolozanu i tazobaktamu w płynie nabłonka wyściełającego drogi oddechowe przekraczało odpowiednio 8 µg/ml i 1 µg/ml przez 100% czasu między kolejnymi dawkami. Średni stosunek wartości AUC w nabłonku dróg oddechowych do wartości AUC w wolnym osoczu dla ceftolozanu i tazobaktamu wynosił odpowiednio około 50% i 62% i był zbliżony do obserwowanego u zdrowych osób dorosłych (odpowiednio około 61% i 63%) otrzymujących 1 g ceftolozanu z 0,5 g tazobaktamu.

Metabolizm

Ceftolozan jest eliminowany w niezmienionej postaci w moczu i w związku z tym nie wydaje się być metabolizowany w znaczącym stopniu. Pierścień beta-laktamowy tazobaktamu jest hydrolizowany, co prowadzi do powstania nieaktywnego farmakologicznie metabolitu M1 tazobaktamu.

Eliminacja

Ceftolozan, tazobaktam oraz metabolit M1 tazobaktamu są eliminowane przez nerki. Po podaniu zdrowym, dorosłym mężczyznom dożylnie pojedynczej dawki wynoszącej 1 g ceftolozanu i 0,5 g tazobaktamu, ponad 95% ceftolozanu było wydalane w niezmienionej postaci w moczu. Ponad 80% tazobaktamu było wydalane w niezmienionej postaci, a pozostała część w postaci metabolitu M1 tazobaktamu. Po podaniu pojedynczej dawki ceftolozanu z tazobaktamem, klirens nerkowy ceftolozanu (3,41 – 6,69 l/h) był podobny do klirensu osoczkowego (4,10 - 6,73 l/h) i zgodny z szybkością przesączania kłębuszkowego dla frakcji niezwiązanej, co wskazuje, że ceftolozan jest usuwany przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ceftolozanu oraz tazobaktamu u zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi, odpowiednio, około 3 godziny oraz 1 godzinę.

Liniowość lub nielineowość

Wartości C_{max} oraz AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem zwiększają się proporcjonalnie do dawki. U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek stężenia ceftolozanu z tazobaktamem w osoczu nie zwiększają się znacząco po wielokrotnym podaniu we wlewie dożylnym w dawce do 2,0 g ceftolozanu z 1,0 g tazobaktamu, co 8 godzin przez okres do 10 dni. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) ceftolozanu jest niezależny od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ceftolozan z tazobaktamem oraz metabolit M1 tazobaktamu są eliminowane przez nerki.

Wartość średniej geometrycznej AUC znormalizowanej względem dawki dla ceftolozanu zwiększyła się prawie 1,26-krotnie, 2,5-krotnie oraz 5-krotnie u dorosłych, odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do zdrowych dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Odpowiadająca tym wartościom wartość średniej geometrycznej AUC normalizowanej względem dawki dla tazobaktamu zwiększyła się około 1,3-krotnie, 2-krotnie i 4-krotnie. Aby utrzymać podobną ekspozycję ogólnoustrojową do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, konieczne jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

U dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie około dwie trzecie podanej dawki ceftolozanu z tazobaktamem jest usuwane podczas hemodializy. Dawka zalecana u dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami dróg moczowych (w tym z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek) to pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 500 mg ceftolozanu z 250 mg tazobaktamu, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 100 mg ceftolozanu z 50 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia. Dawka zalecana u dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną to pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 1,5 g ceftolozanu z 0,75 g tazobaktamu, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 300 mg ceftolozanu z 150 mg tazobaktamu, podawana co 8 godzin przez pozostały okres leczenia. Przy hemodializie dawkę należy podać natychmiast po zakończeniu dializy (patrz punkt 4.2).

Zwiększony klirens nerkowy

Po podaniu 2 g ceftolozanu z 1 g tazobaktamu w pojedynczym 1-godzinnym wlewie dożylnym ciężko chorym dorosłym z CrCL wynoszącym co najmniej 180 ml/min (N=10), średni okres półtrwania ceftolozanu i tazobaktamu w końcowej fazie eliminacji wyniósł odpowiednio 2,6 godziny i 1,5 godziny. Stężenie wolnej frakcji ceftolozanu w osoczu przekraczało 8 µg/ml przez ponad 70% czasu w okresie trwającym 8 godzin; stężenie wolnej frakcji tazobaktamu przekraczało 1 µg/ml przez ponad 60% czasu w okresie trwającym 8 godzin. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem u dorosłych ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym z zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną ze zwiększonym klirensem nerkowym.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ ceftolozan i tazobaktam nie są metabolizowane w wątrobie, nie oczekuje się wpływu zaburzeń czynności wątroby na klirens ogólnoustrojowy ceftolozanu i tazobaktamu. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie zależnych od wieku różnic w ekspozycji. Nie zaleca się dostosowania dawki ceftolozanu z tazobaktamem wyłącznie ze względu na wiek pacjenta.

Dzieci i młodzież

Zalecenia dotyczące dawki produktu leczniczego Zerbaxa u dzieci i młodzieży z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i powikłanymi zakażeniami dróg moczowych, w tym z odmiedniczkowym zapaleniem nerek, podano w Tabeli 2 w punkcie 4.2.

Farmakokinetykę ceftolozanu i tazobaktamu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) oceniono w jednym badaniu I fazy (w potwierdzonym lub podejrzanym zakażeniu bakteriami Gram-ujemnymi) i dwóch badaniach II fazy (w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej

i powikłanych zakażeniach dróg moczowych, w tym z odmiedniczkowym zapaleniem nerek). Dane z tych trzech badań połączono i przeprowadzono modelowanie farmakokinetyki populacyjnej, aby określić poszczególne wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży, a także, aby przeprowadzić symulacje w celu oceny prawdopodobieństwa osiągnięcia celu (ang. PTA, probability of target attainment) dla FK/FD.

Poszczególne wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym dla ceftolozanu i tazobaktamu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami dróg moczowych były zasadniczo podobne jak u dorosłych. Doświadczenie związane ze stosowaniem ceftolozanu i tazobaktamu u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone. Zalecane schematy dawkowania u tych dzieci ustalono w oparciu o symulacje przeprowadzone z wykorzystaniem modeli farmakokinetyki populacyjnej i nie przewiduje się żadnych znaczących klinicznie różnic wartości AUC oraz C_{max} w stanie stacjonarnym między pacjentami z grupy dzieci w wieku poniżej 2 lat a dziećmi starszymi i dorosłymi.

Dane kliniczne dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży z $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² pc. z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej lub powikłanymi zakażeniami dróg moczowych były niewystarczające do określenia zalecanego schematu dawkowania dla dzieci i młodzieży z $eGFR \leq 50$ ml/min/1,73 m² pc.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie różnic wartości AUC dla ceftolozanu ani tazobaktamu. Nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na płeć pacjenta.

Grupa etniczna

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ceftolozanu z tazobaktamem nie obserwowano istotnych klinicznie różnic wartości AUC dla ceftolozanu z tazobaktamem pomiędzy osobami rasy kaukaskiej, a osobami należącymi do innych grup etnicznych. Nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na rasę pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych i młodocianych zwierząt oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftolozanu z tazobaktamem.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: podawanie ceftolozanu szczurom w okresie ciąży i podczas karmienia piersią było związane z osłabieniem reakcji na nieoczekiwany bodziec akustyczny w 60. dniu po urodzeniu u samców, których matki były eksponowane na dawki wynoszące 300 i 1 000 mg/kg mc./dobę. Podawanie dawki wynoszącej 300 mg/kg mc./dobę u szczurów prowadziło do ekspozycji na ceftolozan (AUC) w osoczu mniejszej niż wartość AUC w osoczu dla ceftolozanu w największej dawce zalecanej u ludzi wynoszącej 2 gramy, podawanej co 8 godzin.

Po dootrzewnowym podaniu szczurom tazobaktamu rozwój okołoporodowy oraz pourodzeniowy był zaburzony (zmniejszona masa młodych, zwiększony odsetek martwych płodów, zwiększona śmiertelność młodych), a równolegle występowała toksyczność dla matki.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. ERA, Environmental risk assessment)

Badania dotyczące oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że jedna z substancji czynnych – ceftolozan może stanowić zagrożenie dla organizmów wód powierzchniowych (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Arginina

Kwas cytrynowy, bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu wykazano trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej lub przez 4 dni w temperaturze od 2 do 8°C. Produkt leczniczy jest wrażliwy na światło i należy go chronić przed światłem, jeśli nie jest przechowywany w oryginalnym pudełku tekturowym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas oraz warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle czas przechowywania nie przekracza 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozpuszczenie/rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (z przezroczystego szkła typu I) o pojemności 20 ml z korkiem (guma bromobutyłowa) oraz zamknięciem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji konieczne jest zachowanie zasad aseptyki.

Przygotowanie dawek

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w każdej fiolce rozpuszcza się przy użyciu 10 ml wody do wstrzykiwań lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań na fiolkę. Po rekonstytucji należy delikatnie wstrząsnąć fiolkę w celu rozpuszczenia proszku. Objętość końcowa to około 11,4 ml na fiolkę. Stężenie końcowe wynosi około 132 mg/ml (88 mg/ml ceftolozanu i 44 mg/ml tazobaktamu) na fiolkę.

UWAGA: ROZTWÓR PO REKONSTYTUCJI NIE JEST PRZEZNACZONY DO BEZPOŚREDNIEGO WSTRZYKNIĘCIA.

Produkt leczniczy Zerbaxa roztwór do infuzji, jest przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

Zmiany barwy roztworu w tym zakresie nie wpływają na skuteczność produktu leczniczego.

Zalecane schematy dawkowania produktu leczniczego Zerbaxa w zależności od wskazania do stosowania oraz czynności nerek, patrz punkt 4.2. Poniżej przedstawiono sposób przygotowania każdej dawki.

Instrukcja przygotowania dawek w WORKU INFUZYJNYM dla osób dorosłych:

Przygotowanie dawki 2 g ceftolozanu / 1 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość dwóch fiolek zawierających produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1,5 g ceftolozanu / 0,75 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość jednej fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji (około 11,4 ml na fiolkę) i 5,7 ml roztworu po rekonstytucji z drugiej fiołki, a następnie dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu: za pomocą strzykawki pobrać całą zawartość fiołki (około 11,4 ml) zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 500 mg ceftolozanu / 250 mg tazobaktamu: pobrać 5,7 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 300 mg ceftolozanu / 150 mg tazobaktamu: pobrać 3,5 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 250 mg ceftolozanu / 125 mg tazobaktamu: pobrać 2,9 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowanie dawki 100 mg ceftolozanu / 50 mg tazobaktamu: pobrać 1,2 ml zawartości fiołki zawierającej produkt po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Instrukcja przygotowania dawek w WORKU INFUZYJNYM lub w STRZYKAWCE DO INFUZJI dla dzieci i młodzieży:

UWAGA: Poniższa procedura opisuje etapy przygotowania 100 ml roztworu podstawowego z końcowym stężeniem ceftolozanu wynoszącym 10 mg/ml i tazobaktamu wynoszącym 5 mg/ml. Objętość tego roztworu podstawowego, jaka ma być podana u dzieci i młodzieży, będzie oparta na wyliczeniu odpowiedniej dawki na podstawie masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2). Podano dokładne etapy i wyliczenia.

1. Przygotowanie roztworu podstawowego (100 ml roztworu zawierającego 10 mg/ml ceftolozanu i 5 mg/ml tazobaktamu):
za pomocą strzykawki należy pobrać całą zawartość (około 11,4 ml) fiolki z roztworem otrzymanym po rekonstytucji i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 89 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (sól fizjologiczna) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.
2. Przygotowanie wymaganej objętości roztworu podstawowego do infuzji:
 - a. należy wyliczyć odpowiednią ilość produktu leczniczego Zerbaxa (w mg) do podania wymaganej dawki u dzieci i młodzieży. Na podstawie tej dawki wyrażonej w mg należy wyliczyć odpowiednią objętość roztworu podstawowego zawierającego 10 mg/ml ceftolozanu i 5 mg/ml tazobaktamu, jaka ma być podana. Aby potwierdzić wyliczenia, należy sprawdzić je z Tabelą 5 poniżej. Należy zaznaczyć, że tabela NIE zawiera wszystkich możliwych wyliczonych dawek, ale można się nią posłużyć do oszacowania przybliżonej objętości w celu weryfikacji wyliczeń.
 - b. należy przelać odpowiednio wyliczoną objętość roztworu podstawowego do worka infuzyjnego lub strzykawki do infuzji o stosownej wielkości. W Tabeli 5 podano wartości przybliżone i może być konieczne ich zaokrąglenie do najbliższej linii podziałki na strzykawce o stosownej wielkości w przypadku mniejszych objętości.

Tabela 5: Przygotowanie produktu leczniczego Zerbaxa dla dzieci i młodzieży (w wieku od urodzenia* do poniżej 18 lat) ze 100 ml roztworu podstawowego zawierającego 10 mg/ml ceftolozanu / 5 mg/ml tazobaktamu

Dawka produktu leczniczego Zerbaxa (mg/kg mc.)	Masa ciała (kg)	Wyliczona ilość ceftolozanu (mg)	Wyliczona ilość tazobaktamu (mg)	Objętość roztworu podstawowego, jaką należy podać pacjentowi (ml)
20 mg/kg mc. ceftolozanu / 10 mg/kg mc. tazobaktamu**	50 i więcej	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	

*Wiek zdefiniowano jako okres od > 32. tygodnia ciąży do ≥ 7 dni po porodzie.

**U dzieci o masie ciała > 50 kg i z eGFR > 50 ml/min/1,73 m² pc. nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1 g ceftolozanu / 0,5 g tazobaktamu.

W razie przedostania się do środowiska wodnego jedna z substancji czynnych – ceftolozan może mieć szkodliwy wpływ (patrz punkt 5.3). Niewykorzystanych resztek produktu leczniczego lub jego odpadów nie należy wyrzucać do kanalizacji. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1032/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25/07/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.