

UPUTSTVO ZA LEK

ZERBAXA[®], 1 g/0,5 g, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju ceftolozan/tazobaktam

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.>
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek ZERBAXA i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek ZERBAXA
3. Kako se primenjuje lek ZERBAXA
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek ZERBAXA
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek ZERBAXA i čemu je namenjen

ZERBAXA je lek koji se primenjuje za lečenje niza bakterijskih infekcija. Sadrži dve aktivne supstance:

- ceftolozan, antibiotik koji pripada grupi cefalosporina i koji može da uništi određene bakterije koje mogu uzrokovati infekciju;
- tazobaktam, koji blokira delovanje određenih enzima koji se zovu beta-laktamaze. Ovi enzimi razgrađuju antibiotik pre nego što ispolji dejstvo i zbog njih su bakterije rezistentne na ceftolozan. Blokiranjem njihovog delovanja, tazobaktam povećava efektivnost ceftolozana pri uništavanju bakterija.

Lek ZERBAXA se primenjuje kod odraslih za lečenje komplikovanih infekcija u abdomenu, infekcija bubrega i mokraćnog sistema.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek ZERBAXA

Lek ZERBAXA ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ceftolozan, tazobaktam ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko ste alergični na lekove koji se nazivaju cefalosporini.
- ukoliko ste imali tešku alergijsku reakciju (npr. teško ljuštenje kože, oticanje lica, šaka, stopala, usana, jezika ili grla; ili otežano gutanje ili disanje) na neke druge antibiotike (npr. peniciline ili karbapeneme).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek ZERBAXA ako znate da ste alergični ili ste bili alergični na cefalosporine, peniciline ili druge antibiotike.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu ako dobijete proliv tokom primene leka ZERBAXA.

Tokom ili nakon lečenja lekom ZERBAXA može doći do infekcija koje uzrokuju bakterije koje nisu osetljive na lek ZERBAXA ili infekcija koje uzrokuju gljivice. Obavestite svog lekara ukoliko mislite da biste mogli imati neku drugu infekciju.

Lečenje lekom ZERBAXA ponekad uzrokuje stvaranje antitela koja reaguju sa crvenim krvnim ćelijama. Ako Vam je rečeno da imate poremećen nalaz testa krvi (koji se naziva *Coombs-ov test*) obavestite svog lekara da primete ili ste donedavno primali lek ZERBAXA.

Deca i adolescenti

Ovaj lek se ne sme davati deci mlađoj od 18 godina jer nema dovoljno informacija o njegovoj primeni u ovoj uzrasnoj grupi.

Drugi lekovi i ZERBAXA

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Neki lekovi mogu ući u interakciju sa ceftolozanom i tazobaktamom. Ovo uključuje:

- probenecid (za lečenje gihta). On može produžiti vreme koje je tazobaktamu potrebno da se izluči iz Vašeg organizma.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Lekar će Vas savetovati da li možete da primete lek ZERBAXA tokom trudnoće.

Ukoliko dojite, lekar će Vas posavetovati da li treba da prekinete dojenje ili da prestanete ili odložite lečenje lekom ZERBAXA, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od lečenja za Vas.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek ZERBAXA može uzrokovati vrtoglavicu, što može uticati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek ZERBAXA sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži 10 mmol (230 mg) natrijuma po bočici. Sadržaj bočice rekonstituisan sa 10 mL 0,9%-tnog rastvora za injekcije natrijum-hlorida (fiziološkog rastvora) sadrži 11,5 mmol (265 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek ZERBAXA

Ovaj lek će Vam dati lekar ili drugi zdravstveni radnik u jednu od vena putem intravenske infuzije u trajanju od jednog sata. Doza leka koju će Vam dati zavisi od toga da li imate problema sa bubrezima.

Odrasli

Preporučena doza je jedna bočica leka ZERBAXA (koja sadrži 1 g ceftolozana i 0,5 g tazobaktama) svakih 8 sati, koja se daje u jednu od vena (direktno u krvotok).

Lečenje lekom ZERBAXA obično traje između 4 i 14 dana, zavisno od težine i mesta infekcije i od toga kako Vaš organizam odgovara na terapiju.

Pacijenti sa bubrežnim problemima

Možda će biti potrebno da Vam lekar smanji dozu ili odluči koliko ćete često primati lek ZERBAXA. Lekar će Vam takođe možda tražiti da uradite testove krvi kako bi bio siguran da primete odgovarajuću dozu, naročito ako morate da primete ovaj lek tokom dužeg vremenskog perioda.

Ako ste primili više leka ZERBAXA nego što treba

Budući da će Vam ovaj lek davati lekar ili drugi zdravstveni radnik, malo je verovatno da ćete primiti previše leka ZERBAXA. Međutim, ukoliko imate bilo kakvu sumnju odmah obavestite svog lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta.

Ako naglo prestanete da primete lek ZERBAXA

Ako mislite da niste primili dozu leka ZERBAXA, odmah o tome obavestite lekara ili drugog zdravstvenog radnika.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko dobijete sledeće simptome jer će Vam možda biti potrebna hitna medicinska pomoć:

- naglo oticanje usana, lica, grla ili jezika; težak osip; i tegobe sa gutanjem ili disanjem. Ovo mogu biti znaci teške alergijske reakcije (anafilakse) i mogu biti opasni po život.
- proliv koji se razvije u teški ili koji ne prestaje ili stolica koja sadrži krv ili sluz tokom ili nakon lečenja lekom ZERBAXA. U tom slučaju, ne smete uzimati lekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad creva.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

glavobolja, bol u stomaku, zatvor, proliv, mučnina, povraćanje, povišene vrednosti enzima jetre (u testovima krvi), osip, groznica (povišena telesna temperatura), nizak krvni pritisak, smanjenje koncentracija kalijuma (u testovima krvi), povećanje broja jedne vrste krvnih ćelija koje se zovu krvne pločice, vrtoglavica, uznemirenost, tegobe sa spavanjem, reakcije na mestu primene infuzije.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

zapaljenje debelog creva uzrokovano bakterijom *C. difficile*, zapaljenje želuca, nadimanje trbuha, otežano varenje, prekomerno skupljanje gasova u želucu ili crevima, opstrukcija creva, gljivična infekcija kandidom u usnoj duplji, gljivična infekcija ženskih polnih organa, gljivična infekcija mokraćnog sistema, povišene vrednosti šećera (glukoze) (u testovima krvi), smanjene koncentracije magnezijuma (u testovima krvi), smanjene koncentracije fosfata (u testovima krvi), ishemijski moždani udar (moždani udar uzrokovan smanjenim protokom krvi u mozgu), nadraženost ili zapaljenje vene na mestu primene leka, venska tromboza (krvni ugrušak u veni), smanjen broj crvenih krvnih ćelija, atrijska fibrilacija (ubrzani ili nepravilni otkucaji srca), brzi otkucaji srca, angina pectoris (bol u grudnom košu ili osećaj stezanja, pritiska ili težine u grudnom košu), osip ili otoci na koži koji svrbe, koprivnjača, pozitivan *Coombs*-ov test (u testovima krvi), problemi sa bubrezima, bolest bubrega, nedostatak daha.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek ZERBAXA

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek ZERBAXA posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji i bočici nakon „Važi do:“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja:

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije i razblaživanja:

Nakon rekonstitucije, dokazana je hemijska i fizička stabilnost leka za primenu tokom 4 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Lek je fotosenzitivan i potrebno ga je zaštititi od svetlosti kada se ne čuva u originalnom pakovanju.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora primeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primeni odmah, vreme čuvanja i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika, osim ako su rekonstitucija i razblaživanje sprovedeni u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima i normalno lek ne bi trebao da se čuva duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek ZERBAXA

- Aktivne supstance su: ceftolozan i tazobaktam. Jedna bočica sadrži 1000 mg ceftolozana (u obliku ceftolozan-sulfata) i 500 mg tazobaktama (u obliku tazobaktam-natrijuma). Nakon rekonstitucije sa 10 mL rastvarača, ukupna zapremina rastvora u bočici je 11,4 mL, koja sadrži 88 mg/mL ceftolozana i 44 mg/mL tazobaktama.
- Pomoćne supstance su: natrijum-hlorid, L-arginin i limunska kiselina, bezvodna.

Kako izgleda lek ZERBAXA i sadržaj pakovanja

Lek ZERBAXA je beli do žućkasti prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti I (tip I) od 20 mL sa sivim bromobutil gumenim zatvaračem koji je silikonizovan (20 mm), zapečaćena aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip-cap*) ljubičaste boje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

Proizvođač:

CUBIST PHARMACEUTICALS ITALIA S.R.L.

Contrada Fontana del Ceraso, Anagni (FR), Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03502-16-001 od 28.03.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Lek ZERBAXA je indikovano za lečenje sledećih infekcija kod odraslih (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka):

- komplikovane intraabdominalne infekcije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka);
- akutni pijelonefritis;
- komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučeni režim intravenskog doziranja kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 50 mL/min prikazan je prema vrsti infekcije u tabeli 1.

Tabela 1: Intravenska doza leka ZERBAXA prema vrsti infekcije kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 50 mL/min

Vrsta infekcije	Doza	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje lečenja
Komplikovana intraabdominalna infekcija*	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama	svakih 8 sati	1 sat	4-14 dana
Komplikovana infekcija urinarnog trakta Akutni pijelonefritis	1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama	svakih 8 sati	1 sat	7 dana

*Primenjuje se u kombinaciji sa metronidazolom kad se sumnja na anaerobne patogene.

Posebne populacije

Starije osobe (starosti ≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba samo na osnovu starosti (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni klirens kreatinina $[CrCl] > 50$ mL/min) nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti bubrega, koji su na hemodijalizi, dozu treba prilagoditi kako je navedeno u tabeli 2 (videti odeljke 5.1 u Sažetku karakteristika leka i Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Tabela 2: Intravenska doza ceftolozana/tazobaktama kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 50 mL/min

Procenjeni CrCl (mL/min)*	Preporučeni režim doziranja leka ZERBAXA (ceftolozan/tazobaktam)**
od 30 do 50	500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama intravenski svakih 8 sati
od 15 do 29	250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama intravenski svakih 8 sati
Terminalni stadijum bolesti bubrega uz hemodijalizu	Jedna udarna doza od 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama, nakon koje se, 8 sati kasnije, primenjuje doza održavanja od 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama i zatim svakih 8 sati tokom preostalog perioda lečenja (na dane hemodijalize, dozu treba primeniti što je pre moguće nakon završetka hemodijalize)

*CrCl procenjen pomoću *Cockcroft-Gault*-ove formule

**Sve doze leka ZERBAXA primenjuju se intravenski tokom 1 sata i preporučene su za sve indikacije. Trajanje lečenja treba odrediti pridržavajući se preporuka iz table 1.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ceftolozana/tazobaktama kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek ZERBAXA se primenjuje intravenskom infuzijom.
Trajanje infuzije iznosi 1 sat za 1 g/0,5 g leka ZERBAXA.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Za inkompatibilnosti videti odeljak Inkompatibilnost.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci;
- Preosetljivost na bilo koji cefalosporinski antibiotik;
- Teška preosetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Moguće su ozbiljne reakcije preosetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom (anafilaksa) (videti odeljke Kontraindikacije i Neželjena dejstva). Ako tokom lečenja ceftolozanom/tazobaktamom nastupi teška alergijska reakcija, potrebno je prekinuti primenu leka i preduzeti odgovarajuće mere.

Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju preosetljivost na cefalosporine, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike mogu takođe biti preosetljivi i na ceftolozan/tazobaktam.

Ceftolozan/tazobaktam je kontraindikovan kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju preosetljivost na ceftolozan, tazobaktam ili cefalosporine (videti odeljak Kontraindikacije).

Ceftolozan/tazobaktam je takođe kontraindikovan kod pacijenata sa teškom preosetljivošću (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili karbapeneme) (videti odeljak Kontraindikacije).

Ceftolozan/tazobaktam treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju bilo koju drugu vrstu reakcije preosetljivosti na peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike.

Dejstvo na funkciju bubrega

Kod pacijenata koji su primali ceftolozan/tazobaktam zapaženo je smanjenje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu ceftolozana/tazobaktama treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti odeljak Doziranje i način primene, tabela 2).

U kliničkim ispitivanjima, efikasnost ceftolozana/tazobaktama je bila manja kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega nego kod onih sa normalnom ili blago oštećenom funkcijom bubrega na početku ispitivanja. Pacijente kod kojih se na početku lečenja utvrdi oštećenje funkcije bubrega potrebno je

često nadzirati zbog bilo kojih promena u funkciji bubrega tokom lečenja, a dozu ceftolozana/tazobaktama treba prilagoditi prema potrebi.

Ograničenja kliničkih podataka

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni imunokompromitovani pacijenti ni pacijenti sa teškom neutropenijom.

U ispitivanju sprovedenom na pacijentima sa komplikovanim intraabdominalnim infekcijama, najčešća dijagnoza je bila perforacija apendiksa ili periapendikularni apsces (420/970 [43,3%] pacijenata); 137/420 (32,6%) je imalo difuzni peritonitis na početku ispitivanja. Približno 82% svih pacijenata u ispitivanju je imalo rezultat < 10 po APACHE II (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), a 2,3% pacijenata je na početku ispitivanja imalo bakterijemiju. Među klinički procenjenim pacijentima, stopa kliničkog izlečenja uz ceftolozan/tazobaktam je iznosila 95,9% kod 293 pacijenta mlađih od 65 godina, a 87,8% kod 82 pacijenta starosti od 65 ili više godina.

Podaci o kliničkoj efikasnosti kod pacijenata sa komplikovanom infekcijom donjeg dela urinarnog trakta su ograničeni. U randomizovanom ispitivanju kontrolisanom aktivnom supstancom, 18,2% (126/693) mikrobiološki procenjenih pacijenata je imalo komplikovanu infekciju donjeg dela urinarnog trakta, uključujući 60/126 pacijenata lečenih ceftolozanom/tazobaktamom. Jedan od tih 60 pacijenata je na početku ispitivanja imao bakterijemiju.

Dijareja povezana sa *Clostridium difficile*

Sa ceftolozanom/tazobaktamom su prijavljeni kolitis povezan sa primenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis (videti odeljak Neželjena dejstva). Ove vrste infekcija mogu biti različite težine, u rasponu od blagih do životno ugrožavajućih. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata sa dijarejom tokom ili nakon primene ceftolozana/tazobaktama. U ovim okolnostima potrebno je razmotriti prekid terapije ceftolozanom/tazobaktamom i primenu potpornih mera zajedno sa specifičnom terapijom za *Clostridium difficile*.

Rezistentni mikroorganizmi

Primena ceftolozana/tazobaktama može dovesti do preteranog rasta rezistentnih mikroorganizama. Ako tokom ili nakon lečenja nastupi superinfekcija, potrebno je preduzeti odgovarajuće mere.

Ceftolozan/tazobaktam nije aktivan protiv bakterija koje proizvode enzime beta-laktamaze koje tazobaktam ne inhibira. Videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka.

Serokonverzija dokazana antiglobulinskim testom (*Coombs*-ov test) i mogući rizik od hemolitičke anemije

Tokom terapije ceftolozanom/tazobaktamom može doći do razvoja pozitivnog rezultata direktnog antiglobulinskog testa (DAGT). U kliničkim ispitivanjima incidenca serokonverzije je dokazana DAGT-om kod pacijenata koji su primali ceftolozan/tazobaktam je bila 0,2%. U kliničkim studijama nije bilo znakova hemolize kod pacijenata koji su tokom terapije razvili pozitivan rezultat na DAGT-u.

Sadržaj natrijuma

Ceftolozan/tazobaktam sadrži 10 mmol (230 mg) natrijuma po bočici. Sadržaj bočice rekonstituisan sa 10 mL 0,9%-tnog rastvora za injekcije natrijum-hlorida (fiziološkog rastvora) sadrži 11,5 mmol (265 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Na osnovu ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, ne očekuju se značajne interakcije lekova između ceftolozana/tazobaktama i supstrata, inhibitora i induktora enzima citohroma P450 (CYP).

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da ceftolozan, tazobaktam i metaboliti tazobaktama M1 nisu inhibirali CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 i nisu indukovali CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Ceftolozan i tazobaktam nisu bili supstrati za P-gp ili BCRP, a tazobaktam nije bio supstrat za OCT2, *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi. *In vitro* podaci pokazuju da ceftolozan nije inhibirao P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2-K *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi. *In vitro* podaci pokazuju da ni tazobaktam niti metabolit tazobaktama M1 ne inhibiraju P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ili BSEP transportere pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Tazobaktam je supstrat za OAT1 i OAT3. *In vitro*, tazobaktam je inhibirao humane transportere OAT1 i OAT3 uz IC_{50} vrednosti od 118 mikrograma/mL za OAT1, odnosno 147 mikrograma/mL za OAT3. Istovremena primena ceftolozana/tazobaktama sa furosemidom, supstratom OAT1 i OAT3, u kliničkom ispitivanju nije značajno povećala izloženost furosemidu u plazmi (odnos geometrijskih srednjih vrednosti iznosili su 0,83 za C_{max} i 0,87 za PIK). Međutim, aktivne supstance koje inhibiraju OAT1 ili OAT3 (npr. probenecid) mogu povećati koncentracije tazobaktama u plazmi.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni ceftolozana/tazobaktama kod trudnica. Tazobaktam prolazi kroz placentu. Nije poznato da li ceftolozan prolazi kroz placentu.

Ispitivanja tazobaktama na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3 u sažetku karakteristika leka) bez dokaza o teratogenom dejstvu. U ispitivanjima ceftolozana kod miševa i pacova nije bilo dokaza reproduktivne toksičnosti ili teratogenosti. Primena ceftolozana kod pacova tokom trudnoće i laktacije je bila povezana sa smanjenom reakcijom straha na zvučne nadražaje 60. postnatalnog dana kod muških mladunčadi (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Lek ZERBAXA treba primenjivati tokom trudnoće samo ako očekivana korist prevazilazi mogući rizik za trudnicu i fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se ceftolozan i tazobaktam izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom ZERBAXA mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom ZERBAXA za ženu.

Plodnost

Dejstva ceftolozana i tazobaktama na plodnost kod ljudi nisu ispitivani. Ispitivanja plodnosti na pacovima pokazala su da nema dejstva na plodnost i parenje nakon intraperitonealne primene tazobaktama ili intravenske primene ceftolozana (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ZERBAXA ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nakon primene leka ZERBAXA može doći do vrtoglavice (videti odeljak Neželjena dejstva).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Lek ZERBAXA je procenjena u fazi 3 kliničkih ispitivanja kontrolisanih komparatorom kod komplikovanih intraabdominalnih infekcija i komplikovanih infekcija urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis), koja su uključivala ukupno 1015 pacijenata na terapiji lekom ZERBAXA (1 g/0,5 g intravenski svakih 8 sati, prilagođeno da odgovara bubrežnoj funkciji kada je to bilo potrebno) do 14 dana.

Najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$ u integrisanim ispitivanjima faze 3) koje su se javljale kod pacijenata koji su primali lek ZERBAXA su bile: mučnina, glavobolja, konstipacija, dijareja i pireksija, a obično su bile blage ili umereno teške.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tokom kliničkih ispitivanja sa lekom ZERBAXA identifikovane su sledeće neželjene reakcije. Neželjene reakcije su klasifikovane prema MedDRA klasi sistema organa i učestalosti. Kategorije učestalosti su određene prema sledećoj konvenciji: česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) (videti tabelu 3).

Tabela 3: Neželjene reakcije identifikovane tokom kliničkih ispitivanja sa ceftolozanom/tazobaktamom (N=1015)

Klasa sistema organa	Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Infekcije i infestacije		kandidijaza uključujući orofaringealnu i vulvovaginalnu kandidijazu, kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , gljivične infekcije urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitoza	anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija	hiperglikemija, hipomagnezemija, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica	ishemijski moždani udar
Kardiološki poremećaji		atrijalna fibrilacija, tahikardija, angina pektoris
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	flebitis, venska tromboza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, dijareja, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu	gastritis, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, paralitički ileus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	urtikarija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		oštećenje funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija, reakcije na mestu primene infuzije	

Klasa sistema organa	Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Ispitivanja	povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze	pozitivan rezultat <i>Coombs</i> -ovog testa, povišene vrednosti gama-glutamil transpeptidaze (GGT) u serumu, povišene vrednosti alkalne fosfataze u serumu

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Nema iskustva sa preoziranjem lekom ZERBAXA. Najviša pojedinačna doza leka ZERBAXA primenjena u kliničkim ispitivanjima je bila 3 g/1,5 g ceftolozana/tazobaktama i to kod zdravih dobrovoljaca.

U slučaju preoziranja, primenu leka ZERBAXA treba prekinuti i uvesti opšte potporno lečenje. Lek ZERBAXA se može ukloniti hemodijalizom. Približno je 66% ceftolozana, 56% tazobaktama i 51% metabolita tazobaktama M1 je bilo uklonjeno dijalizom.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
 L-arginin
 Limunska kiselina, bezvodna

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 30 meseci.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije i razblaživanja:

Nakon rekonstitucije, dokazana je hemijska i fizička stabilnost leka za primenu tokom 4 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Lek je fotosenzitivan i potrebno ga je zaštititi od svetlosti kada se ne čuva u originalnom pakovanju.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora primeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primeni odmah, vreme čuvanja i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika, osim ako su rekonstitucija i razblaživanje sprovedeni u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima i normalno lek ne bi trebao da se čuva duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti I (tip I) od 20 mL sa sivim bromobutil gumenim zatvaračem koji je silikonizovan (20 mm), zapečaćena aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip-cap*) ljubičaste boje.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu.

Kod pripreme rastvora za infuziju obavezno se pridržavati aseptičnog postupka pripreme.

Priprema doza

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju se rekonstituiše sa 10 mL vode za injekcije ili rastvora za injekciju natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) po bočici; nakon rekonstitucije bočicu treba nežno protresti kako bi se prašak rastvorio. Finalna zapremina iznosi približno 11,4 mL. Dobijena koncentracija je približno 132 mg/mL (88 mg/mL ceftolozana i 44 mg/mL tazobaktama).

PAŽNJA: REKONSTITUISANI RASTVOR NIJE NAMENJEN ZA DIREKTNO INJEKTOVANJE.

Za pripremu doze od 1 g ceftolozana/0,5 g tazobaktama: pomoću šprica izvucite sav rekonstituisani sadržaj (približno 11,4 mL) iz bočice i dodajte ga u infuzionu kesu koja sadrži 100 mL 0,9%-tnog rastvora za injekciju natrijum-hlorida (fiziološki rastvor) ili 5%-tnog rastvora za injekciju glukoze.

Sledeće pripreme se odnose na prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:

Za pripremu doze od 500 mg ceftolozana/250 mg tazobaktama: izvucite 5,7 mL rekonstituisanog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzionu kesu koja sadrži 100 mL 0,9%-tnog rastvora za injekciju natrijum-hlorida (fiziološki rastvor) ili 5%-tnog rastvora za injekciju glukoze.

Za pripremu doze od 250 mg ceftolozana/125 mg tazobaktama: izvucite 2,9 mL rekonstituisanog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzionu kesu koja sadrži 100 mL 0,9%-tnog rastvora za injekciju natrijum-hlorida (fiziološki rastvor) ili 5%-tnog rastvora za injekciju glukoze.

Za pripremu doze od 100 mg ceftolozana/50 mg tazobaktama: izvucite 1,2 mL rekonstituisanog sadržaja iz bočice i dodajte ga u infuzionu kesu koja sadrži 100 mL 0,9%-tnog rastvora za injekciju natrijum-hlorida (fiziološki rastvor) ili 5%-tnog rastvora za injekciju glukoze.

Rastvor za infuziju leka ZERBAXA je bistar i bezbojan do svetložute boje.

Varijacije u boji unutar tog opsega ne utiču na jačinu leka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00375-2017-8-003 od 09.10.2017.