

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

ZERBAXA<sup>®</sup>, 1 g/0,5 g, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: ceftolozan/tazobaktam

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 10 mmol (230 mg) natrijuma.

Kada se prašak rekonstituiše sa 10 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%), bočica sadrži 11,5 mmol (265 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju..

Beli do žućkasti prašak.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

- komplikovane intraabdominalne infekcije (videti odeljak 4.4);
- akutni pijelonefritis;
- komplikovane infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4).

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

#### **4.2. 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 $\geq 65$ godina)*

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

#### *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).

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 i 6.6).

**Tabela 2: Intravenska doza ceftolozana/tazobaktama kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\leq 50$  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).

#### *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 6.2.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- 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).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Reakcije preosetljivosti

Moguće su ozbiljne reakcije preosetljivosti, ponekad i sa smrtnim ishodom (anafilaksa) (videti odeljke 4.3 i 4.8). 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 kontraindikovano kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju preosetljivost na ceftolozan, tazobaktam ili cefalosporine (videti odeljak 4.3).

Ceftolozan/tazobaktam je takođe kontraindikovano 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 4.3).

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 4.2, 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 4.8). 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.

#### 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.

### **4.5. 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<sub>50</sub> 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.

#### **4.6. 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) 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).

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).

#### **4.7. 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 4.8).

#### **4.8. 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	
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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Nema iskustva sa predoziranjem 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 predoziranja, 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.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; ostali beta laktam antibakterijski lekovi; ostali cefalosporini i penemi

**ATC šifra:** J01DI54

#### Mehanizam dejstva

Ceftolozan pripada grupi cefalosporinskih antibiotika. Ceftolozan ostvaruje svoje baktericidno dejstvo vezivanjem za važne proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP), što rezultira inhibicijom sinteze bakterijskog ćelijskog zida i posledično smrti ćelije.

Tazobaktam je beta-laktam strukturno sličan penicilinima. On je inhibitor mnogih beta-laktamaza molekulske klase A, uključujući enzime CTX-M, SHV i TEM. Videti u nastavku.

#### Mehanizmi rezistencije

Mehanizmi bakterijske rezistencije na ceftolozan/tazobaktam uključuju:

- i. proizvodnju beta-laktamaza koje mogu dovesti do hidrolize ceftolozana i koje nisu inhibirane tazobaktamom (videti u nastavku)
- ii. modifikaciju PBP.

Tazobaktam ne inhibira sve enzime klase A.

Dodatno, tazobaktam ne inhibira sledeće vrste beta-laktamaza:

- i. AmpC enzime (koje proizvode *Enterobacteriaceae*)
- ii. serinske karbapenemaze (npr. karbapenemaze bakterije *Klebsiella pneumoniae* [KPC])
- iii. metalo-beta-laktamaze (npr. *New Delhi* metalo-beta-laktamazu [NDM])
- iv. beta-laktamaze Ambler klase D (OXA-karbapenemaze).

#### Odnosi farmakokinetike/farmakodinamike

Kao najbolji pokazatelj efikasnosti ceftolozana u životinjskim modelima infekcije se pokazalo vreme za koje koncentracija ceftolozana u plazmi premašuje minimalnu inhibitornu koncentraciju za organizam koji uzrokuje infekciju.

Za tazobaktam je utvrđeno da je farmakodinamski indeks koji se povezuje sa efikasnošću procenat doznog intervala tokom koga koncentracija tazobaktama u plazmi premašuje graničnu vrednost (%T > granične vrednosti). Potrebna granična koncentracija zavisi od organizma i količine i vrste proizvedenih beta-laktamaza.

### Granične vrednosti kod ispitivanja osetljivosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije koje je ustanovio Evropski komitet za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) su sledeće:

Patogen	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L)	
	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

### Klinička efikasnost protiv specifičnih patogena

U kliničkim ispitivanjima je pokazana efikasnost protiv patogena navedenih za svaku indikaciju posebno, koji su bili osetljivi na lek ZERBAXA *in vitro*:

#### ***Komplikovane intraabdominalne infekcije***

##### Gram-negativne bakterije

*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*

##### Gram-pozitivne bakterije

*Streptococcus anginosus*  
*Streptococcus constellatus*  
*Streptococcus salivarius*

#### ***Komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis***

##### Gram-negativne bakterije

*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*

Klinička efikasnost protiv sledećih patogena nije ustanovljena, iako ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da bi mogli biti osetljivi na lek ZERBAXA u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije:

*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Serratia liquefacians*  
*Serratia marcescens*

*In vitro* podaci ukazuju da sledeće vrste nisu osetljive na ceftolozan/tazobaktam:

*Staphylococcus aureus*  
*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*



## Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka ZERBAXA u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije kod komplikovanih intraabdominalnih infekcija i komplikovanih infekcija urinarnog trakta (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Vrednosti  $C_{max}$  i PIK ceftolozana/tazobaktama se povećavaju približno proporcionalno dozi nakon primene pojedinačne doze ceftolozana u opsegu od 250 mg do 3 g i nakon primene pojedinačne doze tazobaktama u opsegu od 500 mg do 1,5 g. Nije zapaženo primetno nakupljanje ceftolozana/tazobaktama nakon višestrukih intravenskih infuzija tokom 1 sata ceftolozana/tazobaktama u dozi od 1 g/0,5 g primenjivanih svakih 8 sati u periodu do najviše 10 dana kod zdravih odraslih osoba sa normalnom funkcijom bubrega. Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) ceftolozana ne zavisi od primenjene doze.

### Distribucija

Veživanje ceftolozana i tazobaktama za proteine plazme kod ljudi je malo (približno 16% do 21% za ceftolozan, odnosno 30% za tazobaktam). Srednja vrednost (koeficijent varijacije, CV%) volumena distribucije ceftolozana/tazobaktama u stanju dinamičke ravnoteže kod zdravih odraslih muškaraca (n = 51) nakon pojedinačne intravenske doze od 1 g/0,5 g iznosila je 13,5 L (21%) za ceftolozan i 18,2 L (25%) za tazobaktam, slično zapremini ekstracelularne tečnosti.

### Biotransformacija

Ceftolozan se eliminiše urinom u nepromenjenom obliku, pa izgleda da se ne metaboliše u obimnijem opsegu. Hidrolizom beta-laktamskog prstena tazobaktama nastaje farmakološki neaktivan metabolit tazobaktama M1.

### Eliminacija

Ceftolozan, tazobaktam i metabolit tazobaktama M1 se eliminišu putem bubrega. Nakon intravenske primene pojedinačne doze ceftolozana/tazobaktama od 1 g/0,5 g kod zdravih odraslih muškaraca, više od 95% ceftolozana se izlučilo urinom u nepromenjenom obliku. Više od 80% tazobaktama se izlučilo se kao nepromenjeno jedinjenje, dok se preostala količina izlučila kao metabolit tazobaktama M1. Nakon pojedinačne doze ceftolozana/tazobaktama, bubrežni klirens ceftolozana (3,41 - 6,69 L/h) je bio sličan klirensu iz plazme (4,10 - 6,73 L/h) i sličan brzini glomerularne filtracije nevezane frakcije, što ukazuje na to da se ceftolozan eliminiše putem bubrega glomerularnom filtracijom.

Srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije ceftolozana kod zdravih odraslih osoba sa normalnom funkcijom bubrega iznosi približno 3 sata, a tazobaktama 1 sat.

### Linearnost/nelinearnost

Vrednosti  $C_{max}$  i PIK ceftolozana/tazobaktama se povećavaju proporcionalno dozi. Koncentracije ceftolozana/tazobaktama u plazmi se nisu značajno povećale nakon višestrukih intravenskih infuzija u dozama do 2,0 g/1,0 g primenjivanih svakih 8 sati u periodu do najviše 10 dana kod zdravih odraslih osoba sa normalnom funkcijom bubrega. Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) ceftolozana ne zavisi od primenjene doze.

## **Posebne populacije**

### Oštećenje funkcije bubrega

Ceftolozan/tazobaktam i metabolit tazobaktama M1 se eliminišu putem bubrega.

Geometrijska srednja vrednost PIK ceftolozana normalizovana na dozu se povećala do 1,26 puta kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, do 2,5 puta kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i do 5 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa zdravim ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Geometrijska srednja vrednost PIK tazobaktama normalizovana na dozu se povećala do približno 1,3 puta, 2 puta, odnosno 4 puta. Da bi se održale sistemske izloženosti slične izloženostima kod osoba sa normalnom funkcijom bubrega, potrebno je prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Kod ispitanika sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, približno dve trećine primenjene doze ceftolozana/tazobaktama se ukloni hemodijalizom. Kod ispitanika sa završnim stadijumom bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, preporučena doza je pojedinačna udarna doza od 500 mg/250 mg ceftolozana/tazobaktama nakon koje sledi primena doze održavanja od 100 mg/50 mg ceftolozana/tazobaktama svakih 8 sati tokom preostalog perioda terapije. Kod hemodijalize, dozu treba primeniti odmah nakon završetka dijalize (videti odeljak 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Budući da se ceftolozan/tazobaktam ne metabolišu u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre uticati na sistemski klirens ceftolozana/tazobaktama. Ne preporučuje se prilagođavanje doze ceftolozana/tazobaktama kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

#### Starije osobe

U analizi populacione farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nije zapažen klinički značajan trend u izloženosti u odnosu na starost. Ne preporučuje se prilagođavanje doze ceftolozana/tazobaktama samo na osnovu starosti.

#### Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene.

#### Pol

U analizi populacione farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nisu zapažene klinički značajne razlike u PIK ceftolozana (116 muškaraca u poređenju sa 70 žena) i tazobaktama (80 muškaraca u poređenju sa 50 žena). Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu pola.

#### Etnička pripadnost

U analizi populacione farmakokinetike ceftolozana/tazobaktama nisu zapažene klinički značajne razlike u PIK ceftolozana/tazobaktama između pripadnika bele rase (n = 156) i svih drugih etničkih zajednica zajedno (n = 30). Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu rase.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti ceftolozana/tazobaktama.

U pretkliničkim ispitivanjima su zapažena dejstva samo pri izloženostima koje su bile znatno veće od maksimalnih izloženosti kod ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primenu.

Neželjene reakcije koje nisu zabežene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim nivoima izloženosti kod ljudi i sa mogućom važnošću za kliničku primenu, bile su sledeće: ceftolozan primenjen kod ženki pacova tokom graviditeta i laktacije je bio povezan sa smanjenom reakcijom na zvučne nadražaje 60. postnatalnog dana kod muške mladunčadi kada su njihove majke primale

doze od 300 i 1000 mg/kg/dan. Kod pacova je doza od 300 mg/kg/dan bila povezana sa vrednošću izloženosti ceftolozanu u plazmi (PIK) koja je bila približno ekvivalentna vrednosti PIK ceftolozana u plazmi kod terapijskih doza kod ljudi.

Kod pacova je perinatalni/postnatalni razvoj bio narušen (smanjena telesna masa mladunčadi, povećanje mrtvorodenosti, povećanje mortaliteta mladunčadi) u poređenju sa toksičnošću za majku nakon intraperitonealne primene tazobaktama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
L-arginin  
Limunska kiselina, bezvodna

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. 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.

### **6.4. 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 6.3.

### **6.5. 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.

### **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.  
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03502-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

28.03.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2017.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00375-2017-8-003 od 09.10.2017.