

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZERBAXA 1 g/0,5 g infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 1 g seftolozana eşdeğer 1.147 mg seftolozan sülfat ve 0,5 g tazobaktama eşdeğer 537 mg tazobaktam sodyum içerir.

10 mL seyrelticiyle sulandırıldıktan sonra, flakondaki çözeltinin toplam hacmi 11,4 mL'dir ve 88 mg/mL seftolozan ve 44 mg/mL tazobaktam içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir flakon 10 mmol (230 mg) sodyum içerir.

Toz, 10 mL 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile sulandırıldığında, flakon 11,5 mmol (265 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti için toz.
(konsantre için toz)

Beyaz ila sarımsı renkte toz.

Sulandırılmış çözelti. Görünüşte temiz ve partikül içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZERBAXA, yetişkin ve pediyatrik hastalarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1):

- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4),
- Akut piyelonefrit,
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları (bkz. Bölüm 4.4),

ZERBAXA, yetişkinlerde (18 yaş ya da daha büyük) aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde de endikedir (bkz. Bölüm 5.1):

- Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Kreatinin klerensi >50 mL/dk olan yetişkin hastalar için önerilen intravenöz doz rejimi, enfeksiyon tipine göre Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Kreatinin klerensi* >50 mL/dk olan yetişkin hastalarda (18 yaş ya da daha büyük) enfeksiyon tipine göre intravenöz ZERBAXA dozu

Enfeksiyon Tipi	Doz	Sıklık	İnfüzyon süresi	Tedavi süresi
Komplike intra-abdominal enfeksiyon**	1 g seftolozan/ 0,5 g tazobaktam	8 saatte bir	1 saat	4-14 gün
Komplike idrar yolu enfeksiyonu Akut piyelonefrit	1 g seftolozan/ 0,5 g tazobaktam	8 saatte bir	1 saat	7 gün
Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP)***	2 g seftolozan/ 1 g tazobaktam	8 saatte bir	1 saat	8-14 gün

*Kreatinin klerensi, Cockcroft-Gault formül kullanılarak hesaplanmıştır.

**Anaerobik patojen şüphesi varsa metronidazolla kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

***Gram-pozitif patojenlerin enfeksiyon sürecine katkıda bulunduğu bilindiğinde veya bundan kuşkulandığında bu patojenlere karşı etkili bir antibakteriyel ajanla kombine kullanılmalıdır.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR'si) >50 mL/dak/1,73 m² olan pediyatrik hastalar için önerilen intravenöz doz rejimi, Tablo 2'de enfeksiyon türüne göre gösterilmiştir.

Tablo 2: EGFR'si*>50 mL/dak/1,73 m² olan pediyatrik (doğumdan* 18 yaş altına kadar) hastalarda enfeksiyon türüne göre ZERBAXA için intravenöz doz**

Enfeksiyon türü	Doz	Sıklık	İnfüzyon süresi	Tedavi süresi
Komplike intra-abdominal enfeksiyon***	1 g seftolozan / 0,5 g tazobaktam**** maksimum doza kadar 20 mg/kg seftolozan / 10 mg/kg tazobaktam	8 saatte bir	1 saat	5-14 gün*****
Komplike idrar yolu enfeksiyonu Akut pyelonefrit	1 g seftolozan / 0,5 g tazobaktam**** maksimum doza kadar 20 mg/kg seftolozan / 10 mg/kg tazobaktam	8 saatte bir	1 saat	7-14 gün*****

*>32 haftalık gebelik süresi ve doğum sonrası ≥ 7 gün olarak tanımlanır.

**Bedside Schwartz denklemi kullanılarak tahmin edilen eGFR

***Anaerobik patojenlerden şüphelenildiğinde metronidazol ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

****Vücut ağırlığı >50 kg olan çocuklarda maksimum doz olan 1 g seftolozan / 0,5 g tazobaktam aşılmamalıdır.

*****Gösterilen toplam süre, intravenöz ZERBAXA ve ardından verilen uygun oral tedaviyi içerebilir.

Uygulama şekli

ZERBAXA, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Tüm ZERBAXA dozları için infüzyon süresi 1 saattir.

Ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler

Geçimsizlikler için bkz. Bölüm 6.2.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini kreatinin klerensi [CrCL] > 50 mL/dk) doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda ve son evre böbrek hastalığı olup hemodiyaliz alan yetişkin hastalarda, doz Tablo 3'de gösterildiği gibi ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 6.6).

Tablo 3: Kreatinin klerensi* ≤50 mL/dk olan yetişkin hastalarda (18 yaş ya da daha büyük) ZERBAXA'nın önerilen intravenöz doz rejimleri

Tahmini kreatinin klerensi (mL/dak)*	Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve akut piyelonefrit**	Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP) **
30 - 50	500 mg seftolozan/250 mg tazobaktam intravenöz yoldan 8 saatte bir	1 g seftolozan/0,5 g tazobaktam intravenöz yoldan 8 saatte bir
15 - 29	250 mg seftolozan/125 mg tazobaktam intravenöz yoldan 8 saatte bir	500 mg seftolozan/250 mg tazobaktam intravenöz yoldan 8 saatte bir
Hemodiyalizde son dönem böbrek hastalığı	500 mg seftolozan/250 mg tazobaktamın tek bir yükleme dozu, 8 saat sonrasında itibaren tedavinin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 100 mg seftolozan / 50 mg tazobaktam idame dozu (hemodiyaliz günlerinde doz, hemodiyalizin tamamlanmasını takiben mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır).	1,5 g seftolozan/0,75 g tazobaktamın tek bir yükleme dozu, 8 saat sonrasında itibaren tedavinin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 300 mg seftolozan/150 mg tazobaktam idame dozu (hemodiyaliz günlerinde doz, hemodiyalizin tamamlanmasını takiben mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır).

*Kreatinin klerensi, Cockcroft/Gault formülüne göre hesaplanmıştır.

**Tüm ZERBAXA dozları, 1 saat boyunca intravenöz yoldan uygulanır ve tüm endikasyonlar için önerilmektedir. Tedavinin süresi Tablo 1'deki önerilere göre belirlenmelidir.

Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan ($eGFR \leq 50$ mL/dak/1,73 m²) veya son evre böbrek hastalığı olan pediatrik hastalarda bir doz rejimi önermek için yeterli bilgi yoktur (bölüm 5.1'e ve bölüm 5.2'ye bakınız).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediatrik popülasyon

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda seftolozan/tazobaktamın güvenliliği ve etkililiği ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) dahil olmak üzere hastaneden edinilmiş pnömoninin (HEP) tedavisi için henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Yaşlılarda yalnızca yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Herhangi bir sefalosporin antibakteriyel ajanına karşı aşırı duyarlılık.
- Başka herhangi bir beta-laktam türü antibakteriyel ajana karşı (örn. penisilinler ve karbapenemler) şiddetli aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon, şiddetli deri reaksiyonu).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ciddi ve zaman zaman ölümcül olabilen aşırı duyarlılık (anafilaktik) reaksiyonları görülebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8). Seftolozan/tazobaktam tedavisi sırasında şiddetli bir alerjik reaksiyon görülürse, tıbbi ürünün kullanımına son verilmeli ve gereken önlemler alınmalıdır.

Sefalosporinler, penisilinler ve diğer beta-laktam türü antibakteriyel ajanlara karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar seftolozan/tazobaktama karşı da aşırı duyarlı olabilir.

Seftolozan/tazobaktam; seftolozan, tazobaktam ya da sefalosporinlere aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Seftolozan/tazobaktam ayrıca diğer herhangi bir beta-laktam türü antibakteriyel ajana karşı (örn. penisilinler ya da karbapenemler) şiddetli aşırı duyarlılığı (örn. anafilaktik reaksiyon, şiddetli deri reaksiyonu) olan hastalarda da kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Seftolozan/tazobaktam; penisilinlere ya da diğer beta-laktam türü antibakteriyel ajanlara karşı başka herhangi bir tip aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi

Seftolozan/tazobaktam alan yetişkin hastaların böbrek fonksiyonunda düşüş görülmüştür.

Böbrek fonksiyonu bozukluğu

Seftolozan/tazobaktam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 3).

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonlarının incelendiği klinik çalışmalarda, seftolozan/tazobaktamın etkililiği, başlangıçta orta derece böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastalara göre daha düşüktür. Başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalar, tedavi sırasında böbrek fonksiyonunda görülebilecek değişimler açısından sık sık izlenmeli ve seftolozan/tazobaktam dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Klinik verilerdeki sınırlamalar

Bağıışıklık yetmezliği olan hastalar, şiddetli nötropeni olan hastalar ve hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlu yetişkin hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, en yaygın tanı, apendiks perforasyonu veya periapendikal absesdir (420/970 [%43,3] hasta); başlangıçta bunların 137/420'sinde (%32,6) diffüz peritonit vardır. Çalışmadaki hastaların yaklaşık %82'sinin APACHE II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II) skorları 10'dan küçüktür ve %2,3'ünde başlangıçta bakteremi vardır. Klinik açıdan değerlendirilebilen hastalarda, seftolozan/tazobaktam için klinik tam iyileşme oranları 65 yaşından küçük olan 293 hastada %95,9, 65 yaşında ya da daha büyük olan 82 hastada ise %87,8'di.

Komplike idrar yolu enfeksiyonları

Komplike alt idrar yolu enfeksiyonu olan yetişkin hastalarla ilgili klinik etkililik verileri sınırlıdır. Randomize aktif kontrollü bir çalışmada, mikrobiyolojik açıdan değerlendirilebilen hastaların %18,2'sinde (126/693) komplike alt idrar yolu enfeksiyonu vardı; bunlara, seftolozan/tazobaktam ile tedavi edilen 60/126 hasta da dahildir. Başlangıçta bu 60 hastanın birinde bakteremi vardı.

Clostridioides difficile ilişkili diyare

Seftolozan/tazobaktam tedavisinde antibakteriyel ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu enfeksiyon tiplerinin şiddeti hafif ile yaşamı tehdit edici arasında değişebilmektedir. Bu nedenle, seftolozan/tazobaktam uygulaması sırasında ya da uygulamadan sonra diyare görülen hastalarda bu tanının göz önünde bulundurulması önemlidir. Böyle bir durumda, seftolozan/tazobaktam tedavisinin kesilmesi ve *Clostridioides difficile* için özel bir tedaviyle birlikte destekleyici önlemlerin alınması düşünülmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

Seftolozan/tazobaktam kullanımı, duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesini kolaylaştırabilir. Tedavi sırasında ya da sonrasında süper enfeksiyon oluşursa, gereken önlemler alınmalıdır.

Seftolozan/tazobaktam, hem seftolozanı parçalayabilen hem de tazobaktam bileşeni tarafından inhibe edilmeyen beta-laktamaz enzimleri üreten bakterilere karşı aktif değildir (bkz. Bölüm 5.1).

Direkt antiglobülin testi (Coombs testi) serokonversiyonu ve potansiyel hemolitik anemi riski

Seftolozan/tazobaktam tedavisi sırasında direkt antiglobülin testinde (DAGT) pozitif sonuç alınabilir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, tedavide pozitif DAGT gelişen hastalarda hemoliz kanıtı görülmemiştir.

Sodyum içeriği

Seftolozan/tazobaktam her flakonda 230 mg sodyum (DSÖ tarafından yetişkinler için önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %11,5'ine eşdeğer) ihtiva eder. 10 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ile sulandırılan flakon 265 mg sodyum (DSÖ tarafından yetişkinler için önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %13,3'üne eşdeğer) ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro ve *in vivo* çalışmalara göre, seftolozan/tazobaktam ve sitokrom P450 enzimlerinin (CYP) substratları, inhibitörleri ve indükleyicileri arasında anlamlı tıbbi ürün etkileşimleri beklenmemektedir.

In vitro çalışmalar, seftolozan, tazobaktam ve tazobaktamın M1 metabolitinin terapötik plazma konsantrasyonlarında CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ya da CYP3A4'ü inhibe etmediğini ve CYP1A2, CYP2B6 ya da CYP3A4'ü indüklediğini göstermiştir.

In vitro terapötik plazma konsantrasyonlarında, seftolozan ve tazobaktam P-gp ya da BCRP'nin substratı değildir ve tazobaktam OCT2'nin substratı değildir. *In vitro* veriler, seftolozanın *in vitro* terapötik plazma konsantrasyonlarında P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, ya da MATE2-K'yı inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* veriler, tazobaktam ya da tazobaktam metaboliti M1'in terapötik plazma konsantrasyonlarında P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, ya da BSEP taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermektedir.

Tazobaktam, OAT1 ve OAT3'ün bir substratıdır. *In vitro* olarak, tazobaktam insan OAT1 ve OAT3 taşıyıcılarını sırasıyla 118 ve 147 µg/mL IC₅₀ değerleriyle inhibe etmiştir. Klinik bir çalışmada seftolozan/tazobaktam ile OAT1 ve OAT3 substratı furosemid birlikte uygulandığında, furosemidin plazma maruziyetlerinde anlamlı bir artış olmamıştır (geometrik ortalama oranlar C_{maks} ve EAA için sırasıyla 0,83 ve 0,87). Ancak, OAT1 veya OAT3'ü inhibe eden etkin maddeler (örn. probenesid) tazobaktamın plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Seftolozan/tazobaktam için, gebelikte maruziyet ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Seftolozan/tazobaktamın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Tazobaktam plasentadan geçmektedir. Seftolozanın plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, teratojenik etki kanıtı olmaksızın üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Fareler ve sıçanlarda seftolozanla gerçekleştirilen çalışmalarda, üreme toksisitesi ya da teratojenite kanıtı görülmemiştir. Gebelik ve emzirme sırasında sıçanlara seftolozan uygulaması, postnatal 60. günde erkek yavrularda işitsel irkilme tepkisinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

ZERBAXA gebelik sırasında yalnızca beklenen yararları gebe kadın ve fetüsle ilgili olası risklerden fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Seftolozan ve tazobaktamın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Seftolozan ve tazobaktamın süt ile atılımı hayvanlarda araştırılmamıştır. Yine de, yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ZERBAXA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Seftolozan ve tazobaktamın insanlarda doğurganlık üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen doğurganlık çalışmalarında, intraperitoneal tazobaktam uygulaması ya da intravenöz seftolozan uygulamasından sonra doğurganlık ya da çiftleşme üzerinde hiçbir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZERBAXA araç ve makine kullanımı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. ZERBAXA uygulamasından sonra baş dönmesi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ZERBAXA, yetişkin hastalarda komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil) ile ilgili Faz 3 karşılaştırmalı kontrollü klinik çalışmalarda incelenmiştir.

ZERBAXA alan hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarının (piyelonefrit dahil) toplanan Faz 3 çalışmalarında $\geq 3\%$) bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, diyare ve pireksidir ve bunların şiddeti genellikle hafif ya da orta derecelidir.

ZERBAXA ventilatör ilişkili pnömoni de dahil olmak üzere hastaneden edinilmiş pnömonisi olan yetişkin hastalarda Faz 3 karşılaştırmalı kontrollü bir klinik çalışmada incelenmiştir.

ZERBAXA alan hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (ventilatör ilişkili pnömoni dahil hastaneden edinilmiş pnömoniyle ilgili bir Faz 3 çalışmasında $\geq 5\%$) diyare, alanin aminotransferaz artışı ve aspartat aminotransferaz artışıydı ve genellikle hafif-orta şiddetteydiler.

Advers reaksiyonların tablolastırılmış listesi

ZERBAXA ile gerçekleştirilen yetişkin klinik çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına ve sıklığa göre sınıflandırılmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor) (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: Seftolozan/tazobaktam ile gerçekleştirilen yetişkin klinik çalışmalar sırasında tespit edilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Yaygın: Yaygın olmayan:	<i>Clostridioides difficile</i> koliti ² Orofaringeal ve vulvovajinal dahil kandidiyazis ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> koliti ¹ , fungal idrar yolu enfeksiyonu ¹ , <i>Clostridioides difficile</i> enfeksiyonu ²
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan:	Trombositoz ¹ Anemi ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan:	Hipokalemi ¹ Hiperglisemi ¹ , hipomagnezemi ¹ , hipofosfatemi ¹
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın:	Uykusuzluk ¹ , anksiyete ¹
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan:	Baş ağrısı ¹ , baş dönmesi ¹ İskemik inme ¹
Kardiyak hastalıklar Yaygın olmayan:	Atriyal fibrilasyon ¹ , taşikardi ¹ , anjina pektoris ¹
Vasküler hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan:	Hipotansiyon ¹ Flebit ¹ , venöz tromboz ¹
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	

Yaygın olmayan:	Dispne ¹
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın:	Bulantı ¹ , diyare ³ , konstipasyon ¹ , kusma ³ , abdominal ağrı ¹
Yaygın olmayan:	Gastrit ¹ , abdominal distansiyon ¹ , dispepsi ¹ , flatulans ¹ , paralitik ileus ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları Yaygın:	Döküntü ¹
Yaygın olmayan:	Ürtiker ¹
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın olmayan:	Böbrek fonksiyon bozukluğu ¹ , böbrek yetmezlik ¹
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın:	Pireksi ¹ , infüzyon bölgesi reaksiyonları ¹
Araştırmalar Yaygın:	Alanin aminotransferaz artışı ³ , Aspartat aminotransferaz artışı ³ , transaminazlarda artış ² , karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ² , kanda alkale fosfataz artışı ² , gama-glutamilttransferaz artışı ²
Yaygın olmayan:	Pozitif Coombs testi ³ , serum gama-glutamil transpeptidaz (GGT) artışı ¹ , serum alkale fosfataz artışı ¹ , <i>Clostridioides</i> testi pozitifliği ²

¹ ZERBAXA (8 saatte bir intravenöz yoldan 1 g/0,5 g) ile 14 güne kadar tedavi edilen komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, akut piyelonefrit ve komplike idrar yolu enfeksiyonları endikasyonlarına spesifik.

² ZERBAXA (8 saatte bir intravenöz yoldan 2 g/1 g) ile 14 güne kadar tedavi edilen ventilatör ilişkili pnömoni dahil hastaneden edinilmiş pnömoni endikasyonuna spesifik.

³ Tüm endikasyonlar için geçerlidir: komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, akut piyelonefrit, komplike idrar yolu enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni dahil hastaneden edinilmiş pnömoni.

Pediyatrik Popülasyon

Doğumdan 18 yaşa kadar olan pediyatrik hastalarda güvenlik değerlendirmesi, komplike intraabdominal enfeksiyonları olan 70 hastanın ve komplike idrar yolu enfeksiyonları (akut piyelonefrit dahil) olan 100 hastanın ZERBAXA aldığı iki çalışmanın güvenlik verilerine dayanmaktadır. Bu 170 pediyatrik hastadaki güvenlik profili, genellikle komplike intraabdominal enfeksiyonları ve komplike idrar yolu enfeksiyonları (akut piyelonefrit dahil) olan yetişkin popülasyonda gözlenene benzerdir. Pediyatrik popülasyonda gözlemlenen üç ilave advers reaksiyon vardır: nötropeni, iştah artışı ve tat alma bozukluğu (tüm sıklıklarda yaygın). ZERBAXA alan hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar (toplanan pediyatrik faz 2 çalışmalarında > %2) diyare, alanin aminotransferaz artışı ve aspartat

aminotransferaz artışı olmuştur. Komplike karın içi enfeksiyonları olan 3 aylıktan küçük hastalardaki güvenlik verileri sınırlıdır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Laboratuvar değerleri

ZERBAXA tedavisi sırasında direkt Coombs testi pozitifliği gelişebilir. Yetişkinlerde komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarıyla ilgili klinik çalışmalarda pozitif direkt Coombs testine serokonversiyon insidansı ZERBAXA alan hastalarda %0,2 iken karşılaştırma ilacı alan hastalarda %0'dır. Ventilator ilişkili pnömoni dahil yetişkin hastalarda hastaneden edinilmiş pnömoniye inceleyen klinik çalışmada pozitif direkt Coombs testine serokonversiyon insidansı ZERBAXA alan hastalarda %31,2 ve meropenem alan hastalarda %3,6'dır. Komplike intraabdominal enfeksiyon klinik çalışmasında ZERBAXA alan pediatrik hastalarda pozitif direkt Coombs testine serokonversiyon insidansı %45,3 ve meropenem alan hastalarda %33,3 olmuştur. Komplike idrar yolu enfeksiyonu klinik çalışmasında ZERBAXA alan pediatrik hastalarda pozitif direkt Coombs testine serokonversiyon insidansı %29,7 ve meropenem alan hastalarda %8,7 olmuştur. Klinik çalışmalarda herhangi bir tedavi grubunda pozitif direkt Coombs testi gelişen hastalarda hemoliz bulguları saptanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ZERBAXA ile doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek tek ZERBAXA dozu, sağlıklı gönüllülere uygulanan 3 g/1,5 g seftolozan/tazobaktam dozudur.

Doz aşımı durumunda, ZERBAXA kesilmeli ve genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır. ZERBAXA hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Diyaliz yoluyla seftolozanın yaklaşık %66'sı, tazobaktamın %56'sı ve tazobaktamın M1 metabolitinin %51'i uzaklaştırılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, diğer betalaktam antibakteriyelleri, diğer sefalosporinler ve penemler, seftolozan ve beta-laktamaz inhibitörü
ATC kodu: J01DI54

Etki mekanizması

Seftolozan, antimikrobiyallerin sefalosporin grubundandır. Seftolozan, önemli penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak ve bunun sonucunda bakteriyel hücre duvarı sentezinin inhibisyonuna ve ardından hücre ölümüne neden olarak bakterisit etki gösterir.

Tazobaktam, penisilinlerle yapısal olarak ilişkili bir beta-laktamdır. CTX-M, SHV ve TEM enzimleri dahil birçok Moleküler Sınıf A beta-laktamazın inhibitörüdür. Aşağı bakınız.

Direnç mekanizması

Seftolozan/tazobaktama karşı bakteriyel direnç mekanizmaları şunlardır:

- Seftolozanı hidrolize edebilen ve tazobaktam tarafından inhibe olmayan beta-laktamazların üretimi (aşağı bakınız)
- Penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) modifikasyonu

Tazobaktam tüm sınıf A enzimlerini inhibe etmez.

Ayrıca, tazobaktam aşağıdaki beta-laktamaz tiplerini de inhibe etmez:

- AmpC enzimleri (*Enterobacterales* tarafından üretilir)
- Serin bazlı karbapenemazlar (örn. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları [KPC'ler])
- Metallo-beta-laktamazlar (örn. Yeni Delhi metallo-beta-laktamazı [NDM])
- Ambler Sınıf D beta-laktamazlar (OXA-karbapenemazları)

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Seftolozan için, plazma konsantrasyonunun enfektif organizma için seftolozanın minimum inhibitör konsantrasyonunu aştığı zamanın, hayvan enfeksiyon modellerinde etkililiği en iyi öngören parametre olduğu kanıtlanmıştır.

Tazobaktam için, etkililikle ilişkili farmakodinamik göstergenin, tazobaktamın plazma konsantrasyonunun bir eşik değerini aştığı doz aralığının yüzdesi (%T>eşik) olduğu belirlenmiştir. *In vitro* ve *in vivo* klinik dışı modellerde eşik konsantrasyon üzerindeki zamanın, tazobaktamın etkililiğini en iyi öngören parametre olduğu saptanmıştır.

Duyarlılık testi kırılma noktaları (breakpoint)

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon kırılma noktaları şunlardır:

Patojen	Enfeksiyon Türü	Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (mg/L)	
		Duyarlı	Dirençli
Enterobacterales	Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar* Komplike idrar yolu enfeksiyonları* Akut piyelonefrit* Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP)**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar* Komplike idrar yolu enfeksiyonları* Akut piyelonefrit* Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP)**	≤ 4	> 4
<i>H. influenzae</i>	Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP)**	≤ 0,5	> 0,5

*8 saatte bir intravenöz yolla uygulanan 1 g seftolozan/0,5 g tazobaktama dayanır.

**8 saatte bir intravenöz yolla uygulanan 2 g seftolozan/1 g tazobaktama dayanır.

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

Klinik çalışmalarda her bir endikasyonun altında listelenen ve ZERBAXA'ya *in vitro* olarak duyarlı olan patojenlere karşı etkililik kanıtlanmıştır:

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

Gram-negatif bakteriler

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Gram-pozitif bakteriler

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları

Gram-negatif bakteriler

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP)

Gram-negatif bakteriler

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

İn vitro çalışmalar kazanılmış direnç mekanizmaları olmadığı takdirde ZERBAXA'ya karşı duyarlı olduklarını gösterse de, aşağıdaki patojenlere karşı klinik etkililik kanıtlanmamıştır:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

İn vitro veriler, aşağıdaki türlerin seftolozan/tazobaktama karşı duyarlı olmadığını göstermektedir:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Pediyatrik popülasyon

ZERBAXA, doğumdan (gebelik yaşı >32 hafta ve doğum sonrası >7 gün olarak tanımlanan) 18 yaşa kadar olan pediyatrik hastalarda çift kör, randomize, aktif kontrollü klinik çalışmada, biri komplike intraabdominal enfeksiyonları olan hastalarda (metronidazol ile kombinasyon halinde) ve diğeri komplike idrar yolu enfeksiyonları ve akut piyelonefriti olan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda birincil hedef, seftolozan/tazobaktamın güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek; etkinlik ise ikincil bir tanımlayıcı son noktaydı. eGFR < 50 mL/dk/1,73 m² (Bedside Schwartz denklemi kullanılarak hesaplanmıştır) olan 18 yaş altındaki hastalar bu klinik çalışmaların dışında tutulmuştur. Ek olarak, komplike karın içi enfeksiyonları olan 3 aylıktan küçük hastalardaki veriler sınırlıdır (ZERBAXA alan bir hasta). TOC'de (MITT) klinik iyileşme oranı, komplike karın içi enfeksiyonları olan pediyatrik hastalarda meropenem için %100'e (21/21) kıyasla ZERBAXA için %80 (56/70) olmuştur. TOC'de (mMITT) mikrobiyolojik eradikasyon oranı, akut piyelonefrit ve komplike idrar yolu enfeksiyonları olan pediyatrik hastalarda meropenem için %87,5 (21/24) ile karşılaştırıldığında ZERBAXA için %84,5 (60/71) olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) dahil hastaneden edinilmiş pnömoni (HEP) için bir ya da daha fazla pediyatrik popülasyon alt grubunda ZERBAXA ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Seftolozan/tazobaktamın C_{maks} ve EAA değerleri; tek doz seftolozanın 250 mg ila 3 mg, tek doz tazobaktamın 500 mg ila 1,5 g doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artar. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı yetişkinlerde, her 8 saatte bir 10 güne kadar uygulanan 2 g/1 g seftolozan/tazobaktam veya birden fazla 1 saatlik IV 1 g/0,5 g seftolozan/tazobaktam infüzyonundan sonra kayda değer seftolozan/tazobaktam birikimi görülmemiştir. Seftolozanın veya tazobaktamın eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) dozdan bağımsızdır.

Dağılım:

Seftolozan ve tazobaktamın insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (sırasıyla yaklaşık %16- %21 ve %16-%30). Sağlıklı yetişkin erkeklerde (n=51) tek bir 1 g/0,5 g IV dozundan sonra seftolozan/tazobaktamın ortalama (değişim katsayısı %CV) kararlı durum dağılım hacmi, seftolozan ve tazobaktam için sırasıyla 13,5 L (%21) ve 18,2 L (%25)'dir ve hücre dışı sıvı hacmine benzerdir.

Ventile edilmiş olan ve pnömoni olduğu doğrulanan veya pnömoniden şüphelenilen hastalarda (N=22), 2 g/1 g seftolozan/tazobaktamın 1 saatlik intravenöz infüzyonundan veya böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış dozun 8 saatte bir infüzyonundan sonra plevral sıvıda seftolozan ve tazobaktam konsantrasyonları, doz aralığının %100'ü boyunca sırasıyla 8 mcg/mL ve 1 mcg/mL'den yüksek bulunmuştur. Seftolozan ve tazobaktamın ortalama akciğer epiteli bulundurmeyen plazma EAA oranları sırasıyla yaklaşık %50 ve %62'dir ve 1 g/0,5 g seftolozan/tazobaktam alan sağlıklı gönüllülerdekiyle benzerdir (sırasıyla yaklaşık %61 ve %63).

Biyotransformasyon:

Seftolozan idrarda değişmemiş ana madde olarak atılmaktadır ve bu yüzden kayda değer bir düzeyde metabolize edilmemektedir. Tazobaktamın beta-laktam halkası hidrolize edilerek, farmakolojik olarak inaktif olan tazobaktam metaboliti M1'e dönüşmektedir.

Eliminasyon:

Seftolozan, tazobaktam ve tazobaktam metaboliti M1 böbrekler tarafından elimine edilir. Sağlıklı yetişkin erkeklere tek bir 1 g/0,5 g IV seftolozan/tazobaktam dozu uygulandıktan sonra, seftolozanın %95'inden fazlası idrarda değişmemiş ana madde olarak atılmıştır. Tazobaktamın %80'inden fazlası ana bileşen olarak atılmış ve geriye kalan miktarı da tazobaktam M1 metaboliti olarak atılmıştır. Tek doz seftolozan/tazobaktamdan sonra, seftolozanın renal klerensi (3,41 - 6,69 L/sa) plazma klerensine (4,10 - 6,73 L/sa) benzerdir ve bağlanmamış bölümünün glomerüler filtrasyon hızıyla benzerdir; bu da, seftolozanın böbrekler tarafından glomerüler filtrasyon yoluyla atıldığını gösterir.

Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı yetişkinlerde seftolozan ve tazobaktamın ortalama terminal eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 3 saat ve 1 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Seftolozan/tazobaktamın C_{maks} ve EAA değerleri dozla orantılı olarak artar. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı yetişkinlerde 10 güne kadar 8 saatte bir uygulanan 2 g/1 g'a kadar çoklu IV infüzyonlarından sonra, seftolozan/tazobaktamın plazma düzeyleri kayda değer ölçüde artmaz. Seftolozanın eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) dozdan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Seftolozan, tazobaktam ve tazobaktam metaboliti M1 böbrekler tarafından elimine edilir.

Seftolozan dozuna göre normalize edilen geometrik ortalama EAA değeri, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan yetişkin sağlıklı gönüllülere göre sırasıyla 1,26 kat, 2,5 kat ve 5 kat artmıştır. İlgili tazobaktam dozuna göre normalize edilen geometrik ortalama EAA, yaklaşık 1,3 kat, 2 kat ve 4 kat artmıştır. Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerle benzer sistemik maruziyeti korumak için doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz alan yetişkin hastalarda, uygulanan seftolozan/tazobaktam dozunun yaklaşık üçte ikisi hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Hemodiyalize giren ve son evre böbrek hastalığının eşlik ettiği komplike intra-abdominal enfeksiyonlar veya komplike idrar yolu enfeksiyonlar (akut piyelonefriti dahil) olan yetişkin hastalar için önerilen doz, tek bir 500 mg/250 mg seftolozan/tazobaktam yükleme dozu ve sonrasında tedavi döneminin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 100 mg/50 mg seftolozan/tazobaktam idame dozudur. Hemodiyalize giren ve son evre böbrek hastalığının eşlik ettiği hastaneden edinilmiş pnömonisi olan (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) yetişkin hastalarda önerilen doz tek bir 1,5 g/0,75 g seftolozan/tazobaktam yükleme dozu ve sonrasında tedavi döneminin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 300 mg/150 mg seftolozan/tazobaktam idame dozudur. Hemodiyaliz olduğunda, doz diyalizin tamamlanmasından hemen sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Renal klerenste artış:

Kreatinin klerensi (CrCL) 180 mL/dak veya daha yüksek olan kritik derecede ağır yetişkin hastalara (N=10) 2 g/1 g seftolozan/tazobaktamın 1 saatlik tek bir intravenöz infüzyonla verilmesinin ardından seftolozan ve tazobaktamın ortalama terminal yarı ömür değerleri sırasıyla 2,6 saat ve 1,5 saattir. Serbest plazmadaki seftolozan konsantrasyonları 8 saatlik periyodun %70'inde 8 mcg/mL'den yüksektir ve serbest tazobaktam konsantrasyonları 8 saatlik periyodun %60'ında 1 mcg/mL'den yüksektir. Ventilatör ilişkili pnömoni dahil hastaneden edinilmiş pnömoni olan, renal klerensi artmış yetişkin hastalarda seftolozan/tazobaktam dozunda ayarlama gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Seftolozan/tazobaktam hepatik metabolizmaya uğramadığı için, seftolozan/tazobaktamın sistemik klerensinin karaciğer yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda seftolozan/tazobaktam için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik Popülasyon:

Seftolozan/tazobaktamın farmakokinetik analizinin yapıldığı bir popülasyonda, maruz kalımda yaşla ilgili olarak klinik açıdan anlamlı farklar görülmemiştir. Seftolozan/tazobaktam dozunda yalnızca yaşa dayalı doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik Popülasyon:

Komplike intra-abdominal enfeksiyonları ve pyelonefrit de dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları olan pediyatrik hastalarda ZERBAXA doz önerileri için, bölüm 4.2'deki Tablo 2'ye bakınız.

Pediyatrik hastalarda (18 yaş altı) seftolozan ve tazobaktamın farmakokinetiği, bir Faz 1 çalışmasında (kanıtlanmış veya şüpheli gram negatif enfeksiyonda) ve iki Faz 2 çalışmasında (komplike intraabdominal enfeksiyonlarda ve komplike idrar yollarında, piyelonefrit dahil enfeksiyonlarda) değerlendirilmiştir. Bu üç çalışmadan elde edilen veriler toplanmış ve kararlı durum EAA ve C_{maks} 'ı tahmin etmek ve ayrıca farmakokinetik/farmakodinamik hedefe ulaşma olasılığını (PTA) değerlendirmek amacıyla simülasyonlar gerçekleştirmek için popülasyon farmakokinetik modellemesi yapılmıştır.

Komplike intraabdominal enfeksiyonları veya komplike idrar yolu enfeksiyonları olan 2 ila 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda seftolozan ve tazobaktam için kararlı durum EAA ve C_{maks} değerleri genellikle yetişkinlere benzerdir. 2 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda seftolozan ve tazobaktamın kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu pediyatrik hastalarda önerilen doz rejimleri, popülasyon farmakokinetik modelleri kullanılarak yürütülen simülasyonlara dayanmaktadır ve 2 yaşın altındaki pediyatrik hastalar ve daha büyük çocuklar ve yetişkinler arasında kararlı durum EAA ve C_{maks} 'ta klinik olarak anlamlı farklılıklar beklenmemektedir.

Komplike karın içi enfeksiyonları veya komplike idrar yolu enfeksiyonları olan $eGFR \leq 50 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan pediyatrik hastalar için bir doz rejimi önermek için yetersiz klinik farmakokinetik veri mevcuttur.

Cinsiyet:

Seftolozan/tazobaktamın farmakokinetik analizinin yapıldığı bir popülasyonda, seftolozan ve tazobaktamın EAA değerlerinde klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Etnik köken:

Seftolozan/tazobaktamın farmakokinetik analizinin yapıldığı bir popülasyon da, seftolozan/tazobaktamın EAA değerlerinde beyaz ırk için diğer tüm etnik gruplara göre klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Irka göre doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, yetişkin ve juvenil hayvanlarda tekrarlanan doz toksisitesi ya da genotoksisiteyle ilgili geleneksel çalışmalara göre, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamaktadır. Seftolozan/tazobaktam ile karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince aştığı düşünülen maruziyetlerde gözlemlenmiş olup, klinik kullanımla çok az ilgili olduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ancak hayvanlarda klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde görülen ve klinik kullanım açısından muhtemelen önemli olabilecek advers reaksiyonlar şunlardır: Gebelik ve laktasyon sırasında sıçanlara seftolozan uygulanması, 300 ve 1.000 mg/kg/gün maternal dozlarda postnatal 60. günde erkek yavrularda işitsel irkilme tepkisinde düşüşle ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda 300 mg/kg/gün dozu, insanlarda önerilen en yüksek dozda (8 saatte bir 2 g) görülen seftolozan plazma EAA değerinden daha düşük seftolozan plazma maruz kalımıyla (EAA) ilişkili bulunmuştur.

Sıçanlarda intraperitoneal tazobaktam uygulamasından sonra, maternal toksisiteyle birlikte perinatal/postnatal gelişimde bozukluk görülmüştür (yavru ağırlıklarında azalma, ölü doğumlarda artış, yavru ölümünde artış).

Çevresel risk değerlendirmesi (CRD)

Çevresel Risk Değerlendirmesi çalışmaları, etkin maddelerden biri olan seftolozanın yüzey sularında yaşayan organizmalar için risk oluşturabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Arjinin
Susuz sitrik asit

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C -8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra, tıbbi ürünün kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin oda sıcaklığında 24 saat veya 2-8°C'de 4 gün boyunca devam ettiği kanıtlanmıştır. Bu tıbbi ürün ışığa duyarlıdır ve orijinal kartonunda saklanmadığı zaman ışıktan korunmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, tıbbi ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece normalde 2-8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bromobütil kauçuk) ve flip-off kapaklı 20 mL flakon (Tip I şeffaf cam).

Her ambalaj 10 flakon içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Her bir flakon tek kullanımlıktır.

İnfüzyonluk çözelti hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.

Dozların hazırlanması

İnfüzyonluk konsantre çözelti için toz, flakon başına 10 mL enjeksiyonluk su ya da 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile sulandırılmaktadır; sulandırıldıktan sonra tozun çözünmesi için flakon hafifçe çalkalanmalıdır. Son hacim flakon başına yaklaşık 11,4 mL'dir. Elde edilen konsantrasyon flakon başına yaklaşık olarak 132 mg/mL'dir (88 mg/mL seftolozan ve 44 mg/mL tazobaktam).

DİKKAT: SULANDIRILMIŞ ÇÖZELTİ DOĞRUDAN ENJEKSİYON İÇİN DEĞİLDİR.

ZERBAXA infüzyonluk çözelti berraktır ve renksiz ila hafif sarı arası renktedir.

Bu aralıktaki renk değişimleri ürünün potensini etkilemez.

Endikasyon ve böbrek fonksiyonuna göre ZERBAXA için önerilen doz rejimleri için bkz. Bölüm 4.2. Her bir dozun hazırlanması aşağıda anlatılmaktadır.

İNFÜZYON TORBASINDA yetişkin dozlarının hazırlanmasına yönelik talimatlar:

2 g seftolozan/1 g tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış iki flakonun tüm içeriği (flakon başına yaklaşık 11,4 mL) bir enjektör kullanılarak çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

1,5 g seftolozan/0,75 g tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakonun tüm içeriği (flakon başına yaklaşık 11,4 mL) ve sulandırılmış ikinci flakondan 5,7 ml bir enjektör kullanılarak çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

1 g seftolozan/0,5 g tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakonun tüm içeriği (yaklaşık 11,4 mL) bir enjektör kullanılarak çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

500 mg seftolozan/250 mg tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakon içeriğinden 5,7 mL çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

300 mg seftolozan/150 mg tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakon içeriğinden 3,5 mL çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

250 mg seftolozan/125 mg tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakon içeriğinden 2,9 mL çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

100 mg seftolozan/50 mg tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakon içeriğinden 1,2 mL çekilir ve 100 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glukoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

İNFÜZYON TORBASINDA veya İNFÜZYON ŞİRINGASINDA pediatrik dozların hazırlanmasına yönelik talimatlar:

NOT: Aşağıdaki prosedür, nihai konsantrasyonu 10 mg/mL seftolozan / 5 mg/mL tazobaktam olacak şekilde 100 mL stok çözelti hazırlamak için gereken adımları tarif etmektedir. Pediatrik hastalara uygulanacak olan bu stok çözeltinin hacmi, hastanın vücut ağırlığına göre uygun dozun hesaplanmasına dayanacaktır (bölüm 4.2'ye bakınız). Ayrıntılı adımlar ve hesaplamalar verilmiştir.

1. Stok çözeltinin hazırlanması (100 mL hacimli 10 mg/mL seftolozan / 5 mg/mL tazobaktam): Rekonstitüe şırınganın içeriğinin tamamını (yaklaşık 11,4 mL) şırıngayla çekip, 89 mL %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) veya %5 glukoz enjeksiyonu içeren bir infüzyon torbasına ekleyin.
2. Gereken hacimde infüzyonluk stok çözeltinin hazırlanması:
 - a. Pediatrik hastaya gerekli dozu uygulamak için uygun ZERBAXA miktarını mg cinsinden hesaplayın. Miligram cinsinden olan bu doza dayanarak, uygulanacak olan 10 mg/mL seftolozan / 5 mg/mL tazobaktamın uygun hacmini hesaplayın. Hesaplamaları doğrulamak için aşağıdaki Tablo 5'e bakın. Unutmayın ki bu tablo, hesaplanmış olabilecek tüm dozları İÇERMEMEKTEDİR, ancak, hesaplamayı doğrulamak için uygun hacmi tahmin etmek amacıyla kullanılabilir.
 - b. Uygun şekilde hesaplanmış hacimli bir stok çözeltiyi, yeterli büyüklükteki bir infüzyon torbasına veya infüzyon şırıngasına aktarın. Tablo 5'te gösterilen değerler yaklaşık değerler olup, daha ufak hacimler için uygun büyüklükteki bir şırınganın en yakın hacim çizgisine yuvarlama yapmak gerekebilir.

Tablo 5: 100 mL'lik 10 mg/mL seftolozan / 5 mg/mL tazobaktam stok çözeltisinden pediyatrik hastalar (doğumdan* 18 yaş altına kadar) için ZERBAXA hazırlanması

ZERBAXA dozu (mg/kg)	Vücut ağırlığı (kg)	Hesaplanan seftolozan miktarı (mg)	Hesaplanan tazobaktam miktarı (mg)	Hastaya uygulanacak stok çözelti hacmi (mL)
20 mg/kg seftolozan / 10 mg/kg tazobaktam**	50 ve üzeri	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

*>32 haftalık gebelik süresi ve doğum sonrası ≥ 7 gün olarak tanımlanır.

**Vücut ağırlığı >50 kg olan ve eGFR'si >50 mL/dak/1,73 m² olan çocuklarda maksimum doz olan 1 g seftolozan / 0,5 g tazobaktam aşılmamalıdır.

Etkin maddelerden biri olan seftolozan sulak ortama ulaşması halinde aquatik organizmalar için zararlı olabilir (bkz. Bölüm 5.3). Kullanılmayan tıbbi ürünleri yada atık maddeleri atık suya atmayınız.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2017/326

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 26.05.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ