

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZERBAXA 1 g/0.5 g İnfüzyonluk Konsantr Çözelti Hazırlamak İçin Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 1 g seftolozana eşdeğer seftolozan sülfat ve 0.5 g tazobaktama eşdeğer 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 konsantr çözelti için toz.

Beyaz ila sarımsı renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZERBAXA, yetişkinlerde aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1):

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

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 hastalar için önerilen intravenöz doz rejimi, enfeksiyon tipine göre Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Kreatinin klerensi >50 mL/dk olan hastalarda 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

* Anaerobik patojen şüphesi varsa metronidazolle kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

ZERBAXA, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.
İnfüzyon süresi, 1 g / 0.5 g ZERBAXA için 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 hastalarda ve son evre böbrek hastalığı olup hemodiyaliz alan hastalarda, doz Tablo 2'de gösterildiği gibi ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 6.6).

Tablo 2: Kreatinin klerensi ≤50 mL/dk olan hastalarda intravenöz seftolozan/tazobaktam dozu

Tahmini CrCL (mL/dk)*	ZERBAXA için önerilen doz rejimi (seftolozan/tazobaktam)**
30 ila 50	500 mg seftolozan / 250 mg tazobaktam, intravenöz yoldan 8 saatte bir
15 ila 29	250 mg seftolozan / 125 mg tazobaktam, intravenöz yoldan 8 saatte bir
Son evre böbrek hastalığı, hemodiyaliz	Tek bir 500 mg seftolozan / 250 mg tazobaktam yükleme dozu, 8 saat sonrasında itibaren tedavinin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 100 mg seftolozan / 50 mg tazobaktam idame dozu (hemodiyaliz günlerinde verilen doz hemodiyalizin tamamlanmasından sonra mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır).

* CrCL, Cockcroft/Gault formülüne göre tahmin edilir.

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

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

Seftolozan/tazobaktamın güvenlilik ve etkililiği 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

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;
- Herhangi diğer beta-laktam antibakteriyel ajanına 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 antibakteriyel ajanlarına 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 herhangi bir diğer beta-laktam antibakteriyel ajanına (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 antibakteriyel ajanlarına karşı başka bir tip aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi

Seftolozan/tazobaktam alan hastaların böbrek fonksiyonunda düşüş görülmüştür.

Böbrek fonksiyonu bozukluğu

Seftolozan/tazobaktam dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 2).

Klinik çalışmalarda, seftolozan/tazobaktamın etkililiği, başlangıçta orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastalara göre düşüş göstermiştir. Başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalar, tedavi

sırasında böbrek fonksiyonunda görülebilecek değişimler açısından sık sık izlenmelidir ve seftolozan/tazobaktam dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Klinik verilerdeki sınırlamalar

Klinik çalışmalara bağışıklık yetmezliği ve şiddetli nütropenisi olan hastalar dahil edilmemiştir.

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlu hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, en yaygın konan tanı, apendikal perforasyon ya da 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 olarak incelenebilen hastalarda, seftolozan/tazobaktam için klinik iyileşme oranları 65 yaşından küçük olan 293 hastada %95.9, 65 yaşında ya da daha büyük olan 82 hastada ise %87.8'dir.

Komplike alt idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarla ilgili klinik etkililik verileri sınırlıdır. Randomize aktif kontrollü bir çalışmada, mikrobiyolojik olarak incelenebilen hastaların %18.2'sinde (126/693) komplike alt idrar yolu enfeksiyonu (cLUTI) vardı; bunlara, seftolozan/tazobaktam ile tedavi edilen 60/126 hasta da dahildir. Başlangıçta bu 60 hastanın birinde bakteremi vardı.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare

Seftolozan/tazobaktam tedavisinde antibakteriyel ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu enfeksiyon tiplerinin şiddeti hafif ile ölümcül bir aralıkta değişmektedir. 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 *Clostridium difficile* için özel bir tedaviyle destekleyici önlem alınması düşünülmelidir.

Duyarlı olmayan mikroorganizmalar

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

Seftolozan/tazobaktam, tazobaktam ile inhibe edilemeyen beta-laktamaz enzimlerini üreten bakterilere karşı etkin 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. Klinik çalışmalarda seftolozan/tazobaktam alan hastalarda DAGT serokonversiyonu insidansı %0.2'ydi. Klinik çalışmalarda, tedavide pozitif DAGT geliştiren hastalarda hemoliz kanıtı görülmemiştir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her flakonda 10.0 mmol (230 mg) sodyum ihtiva eder. 10 mL %0.9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ile sulandırılan flakon 11.5 mmol (265 mg)

sodyum 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 bir tıbbi ürün etkileşimi 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.

Seftolozan ve tazobaktam P-gp ya da BCRP'nin substratı değildir; tazobaktam, *in vitro* terapötik plazma konsantrasyonlarında 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 furosemit birlikte uygulandığında, furosemit plazma maruziyetlerinde anlamlı bir artış olmamıştır (geometrik ortalama oranları C_{maks} ve EAA için sırasıyla 0.83 ve 0.87). Ancak, OAT1 ve OAT3'ü inhibe eden etkin maddeler (örn. probenesid) tazobaktam 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 (bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Seftolozan/tazobaktamın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Tazobaktam plasentaya geçmektedir. Seftolozanın plasentayı 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 laktasyon sırasında sıçanlara seftolozan uygulaması, postnatal 60. günde erkek yavrularda işitsel irkilme tepkisinde düşüşle 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 sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/infantlar için risk söz konusu olabilir. Çocuk için emzirmenin ve kadın için tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeyi kesme ya da ZERBAXA tedavisini kesme/tedaviden kaçınma arasında karar verilmelidir.

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 herhangi bir 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 sersemlik görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

ZERBAXA, komplike intra-abdominal enfeksiyonlar ve komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil) ile ilgili Faz 3 komparatör kontrollü klinik çalışmalarda incelenmiştir; toplam 1015 hasta 14 güne kadar sürelerde ZERBAXA ile tedavi edilmiştir (8 saatte bir intravenöz 1 g / 0.5 g; gerektiğinde böbrek fonksiyonuna göre ayarlanır).

ZERBAXA alan hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (havuzlanan Faz 3 çalışmalarında $\geq 3\%$) bulantı, baş ağrısı, kabız, diyare ve pireksidir ve bunların şiddeti genellikle hafif ya da orta derecelidir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

ZERBAXA ile gerçekleştirilen 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 3).

Tablo 3: Seftolozan/tazobaktam ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar sırasında tespit edilen advers reaksiyonlar (N=1,015)

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Yaygın olmayan:	Orofaringeal ve vulvovajinal kandidiyazis, <i>Clostridium difficile</i> kolit, fungal idrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın:	Trombositoz
Yaygın olmayan:	Anemi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın:	Hipokalemi
Yaygın olmayan:	Hiperglisemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın:	Uykusuzluk, anksiyete
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın:	Baş ağrısı, sersemlik
Yaygın olmayan:	İskemik inme
Kardiyak hastalıklar Yaygın olmayan:	Atriyal fibrilasyon, taşikardi, anjina pectoris
Vasküler hastalıklar Yaygın:	Hipotansiyon
Yaygın olmayan:	Flebit, venöz tromboz
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Yaygın olmayan:	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın:	Bulantı, diyare, kabızlık, kusma, abdominal ağrı
Yaygın olmayan:	Gastrit, abdominal distansiyon, dispepsi, flatulans, paralitik ileus
Deri ve deri altı doku hastalıkları Yaygın:	Döküntü
Yaygın olmayan:	Ürtiker
Böbrek ve idrar yolu sistem hastalıkları Yaygın olmayan:	Renal bozukluk, renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın:	Pireksi, infüzyon bölgesi reaksiyonları
Araştırmalar Yaygın:	Alanin aminotransferaz artışı, Aspartat aminotransferaz artışı
Yaygın olmayan:	Pozitif Coombs testi, serum gama-glutamil transpeptidaz (GGT) artışı, serum alkalin fosfataz artışı

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 (TUFAM)'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 kullanımı 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 sefalosporinler ve penemler

ATC kodu: J01DI54

Etki mekanizması

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

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

Direnç mekanizması

Seftolozan/tazobaktama karşı bakteriyel direnç mekanizmaları şunlardır:

- i. Seftolozanı hidrolize edebilen ve tazobaktam tarafından inhibe olmayan beta-laktamazların üretimi
- ii. Penisilin bağlayıcı poteinlerin (PBP) modifikasyonu

Tazobaktam tüm sınıf A enzimlerini inhibe etmez.

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

- i. AmpC enzimleri (*Enterobacteriaceae* tarafından üretilir)
- ii. Serin bazlı karbapenemazlar (örn. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazlar [KPC])
- iii. Metallo-beta-laktamazlar (örn. Yeni Delhi metallo-beta-laktamazı [NDM])
- iv. Ambler Sınıf D beta-laktamazlar (OXA-karbapenemazları)

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Seftolozan için, plazma konsantrasyonunun enjektan organizma için seftolozanın minimum inhibitör konsantrasyonunu aştığı zamanın, hayvan enfeksiyon modellerinde etkililik için en iyi öngörme aracı olduğu kanıtlanmıştır.

Tazobaktam için, etkililikle ilişkili farmakodinamik endeksin, tazobaktamın plazma konsantrasyonunun bir eşik değerini aştığı doz aralığının yüzdesi (%T>eşik) olduğu belirlenmiştir. Gereken eşik konsantrasyonu, organizmaya ve üretilen beta-laktamaz tipinin miktarına bağlıdır.

Duyarlılık testi kırılma noktaları (breakpoint)

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

Patojen	Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (mg/L)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	>1
<i>P. aeruginosa</i>	≤4	>4

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

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

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefacians

Serratia marcescens

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

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, komplike intra-abdominal enfeksiyon ve komplike idrar yolu enfeksiyonu 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 yaklaşık olarak doz orantılı olarak artar; seftolozan tek doz aralığı 250 mg ila 3 mg, tazobaktam tek doz aralığı 500 mg ila 1.5 g'dır. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı yetişkinlerde 10 güne kadar 8 saatte bir 1 saatlik 1 g / 0.5 g seftolozan/tazobaktam intravenöz infüzyonundan sonra, kayda değer bir seftolozan/tazobaktam birikimi görülmemiştir. Seftolozanın eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) dozdan bağımsızdır.

Dağılım:

Seftolozan ve tazobaktamın insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (sırasıyla yaklaşık %16 ila %21 ve %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'dir (%25) ve hücre dışı sıvı hacmine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Seftolozan idrarda değişmemiş parent 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 parent madde olarak atılmıştır. Tazobaktamın %80'inden fazlası parent 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 oranına 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.

Doęrusallık/Doęrusal Olmayan Durum:

Seftolozan/tazobaktamın C_{maks} ve EAA değerleri doz orantılı olarak artar. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı yetişkinlerde 10 güne kadar 8 saatte bir uygulanan 2.0 g / 1.0 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 deneklerde, böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı deneklere 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 olanlarla benzer sistemik maruziyeti korumak için doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz alan deneklerde, uygulanan seftolozan/tazobaktam dozunun yaklaşık üçte ikisi hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılabilir. Son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz alan denekler 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. Hemodiyaliz olduğunda, doz diyalizin tamamlanmasından hemen sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik Popülasyon:

Seftolozan/tazobaktamın popülasyon farmakokinetik analizi yapıldığında, yaşla ilgili olarak klinik açıdan anlamlı bir maruziyet eğilimi görülmemiştir. Yalnızca yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlilik kanıtlanmamıştır.

Cinsiyet:

Seftolozan/tazobaktamın popülasyon farmakokinetik analizi yapıldığında, seftolozan (116 erkek-70 kadın) ve tazobaktam (80 erkek-50 kadın) için EAA'da klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Etnik köken:

Seftolozan/tazobaktamın popülasyon farmakokinetik analizi yapıldığında, seftolozan/tazobaktam EAA değerlerinde beyaz ırk (n=156) için diğer tüm etkin kökenlerin toplamına göre (n=30) klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Irka göre doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ya da genotoksisiteyle ilgili geleneksel çalışmalara göre, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Seftolozan/tazobaktam ile karsinogenesis çalışması yapılmamıştır.

Klinik dışı çalışmalarda görülen etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeterince üstünde olduğu düşünülen maruziyetlerde görülmüş olup klinik kullanımla çok ilgili olmadığını göstermektedir.

Klinik çalışmalarda advers reaksiyon gözlenmemiştir ama hayvanlarda klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde görülmüştür ve klinik kullanımla olası ilgileri şöyledir: Gebelik ve laktasyon sırasında sıçanlara seftolozan uygulaması, 300 ve 1,000 mg/kg/gün maternal dozda postnatal 60. günde erkek yavrularda işitsel irkilme tepkisinde düşüşle ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda 300 mg/kg/gün dozu, insan terapötik dozunda görülen seftolozan plazma EAA değerine yaklaşık olarak eşdeğer bir seftolozan plazma maruziyeti (EAA) değeriyle ilişkilendirilmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
L-Arjinin
Sitrik asit, susuz

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

30 ay.

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

Mikrobiyolojik açıdan, bu tıbbi ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, sulandırma/seyretilme işleminin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştiği ve normalde 2-8°C'de 24 saatten uzun sürmeyeceği durumlar dışında, kullanım sırasında saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C -8°C).
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bromobütül 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 yaklaşık 11.4 mL'dir. Elde edilen konsantrasyon yaklaşık olarak 132 mg/mL'dir (88 mg/mL seftolozan ve 44 mg/mL tazobaktam).

**DİKKAT: SULANDIRILMIŞ ÇÖZELTİ DOĞRUDAN ENJEKSİYON İÇİN DEĞİLDİR.
İNFÜZYON SÜRESİ: 1 SAAT**

1 g seftolozan / 0.5 g tazobaktam dozunun hazırlanması: Sulandırılmış flakonun tüm içeriği (yaklaşık 11.4 mL) bir enjektör kullanarak çekilir ve 100 mL %0.9 enjeksiyonluk sodyum klorür (normal salin) ya da %5 glikoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

Aşağıdaki hazırlama işlemleri böbrek yetmezliği olan hastaların doz ayarlamaları içindir:

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 glikoz 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 glikoz 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 glikoz enjeksiyonu içeren infüzyon torbasına eklenir.

ZERBAXA infüzyonluk çözelti berraktır ve renksiz ila hafif sarı arası renktedir.
Bu aralıktaki renk değişimleri ürünün potensini etkilemez.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj 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

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ