ЛП-№(000903)-(РГ-RU) от 23.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зербакса, 1000 мг + 500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефтолозан и тазобактам.

Каждый флакон содержит 1000 мг цефтолозана (в виде сульфата) и 500 мг тазобактама (в виде натриевой соли).

В 1 мл раствора после восстановления 10 мл растворителя содержится 88 мг цефтолозана и 44 мг тазобактама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий - 230 мг на флакон (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зербакса показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к цефтолозану+тазобактаму микроорганизмами:

- Осложненные интраабдоминальные инфекции

Препарат Зербакса в комбинации с метронидазолом показан для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, вызванных следующими грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* и *Streptococcus salivarius.*

- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит

Препарат Зербакса показан для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванных следующими грамотрицательными микроорганизмами: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa.*

- Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию

Препарат Зербакса показан для лечения нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, вызванную следующими грамотрицательными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

микроорганизмами: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens.*

Для предупреждения развития резистентности у бактерий и сохранения эффективности препарата Зербакса и других антибактериальных препаратов препарат Зербакса следует применять только в случае, когда доказано или с высокой долей вероятности предполагается, что инфекция вызвана чувствительным к препарату микроорганизмом. В случае наличия информации о возбудителе и его чувствительности, следует учитывать эти данные при выборе или изменении антибактериальной терапии. В случае отсутствия таких данных выбору эмпирической терапии могут способствовать данные о локальной эпидемиологии и мониторинге чувствительности бактерий.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Зербакса вводится взрослым пациентам (≥18 лет) путем внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 8 часов. Продолжительность лечения зависит от степени тяжести и локализации инфекционного процесса, а также клинической и микробиологической эффективности (см. Таблицу 1).

Режим дозирования у пациентов с клиренсом креатинина (Cl_{cr}) >50 мл/мин представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Зербакса у пациентов с клиренсом креатинина >50 мл/мин

Тип инфекции	**Доза препарата Зербакса (цефтолозан+тазобактам)**	**Частота**	**Время инфузии**	**Продолжи-тельность лечения**
Осложненные интраабдоминальные инфекции*	1,5 г	каждые 8 часов	1 час	4–14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит	1,5 г	каждые 8 часов	1 час	7 дней
Нозокомиальная пневмония, включая	3 г	каждые 8 часов	1 час	8–14 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

вентилятор-ассоциированную пневмонию				

* в комбинации с метронидазолом 500 мг внутривенно каждые 8 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа цефтолозана+тазобактама клинически значимого отклонения AUC (площадь под фармакокинетической кривой “концентрация-время”) в зависимости от возраста не наблюдалось. Коррекция дозы препарата Зербакса в зависимости от возраста не требуется.

Поскольку пациенты пожилого возраста с большей вероятностью имеют сниженную функцию почек, следует соблюдать осторожность при выборе дозы, также рекомендован мониторинг функции почек. Для пожилых пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и менее необходима коррекция дозы. Варианты коррекции дозы с учетом функции почек перечислены в Таблице 2. У пациентов с измененной функцией почек следует, по меньше мере, ежедневно контролировать показатели Cl_{cr} и соответствующим образом корректировать дозу препарата (см. раздел 4.4).

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Зербакса у пациентов с клиренсом креатинина ≤50 мл/мин

Расчетный Cl_{cr}, мл/мин*	**Осложненные интраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит****	**Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию****
30–50	750 мг (500 мг цефтолозана и 250 мг тазобактама) внутривенно каждые 8 часов	1,5 г (1 г цефтолозана и 0,5 г тазобактама) внутривенно каждые 8 часов
15–29	375 мг (250 мг цефтолозана и 125 мг тазобактама) внутривенно каждые 8 часов	750 мг (500 мг цефтолозана и 250 мг тазобактама) внутривенно каждые 8 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения гемодиализа	Однократная нагрузочная доза 750 мг (500 мг цефтолозана и 250 мг тазобактама) с последующей поддерживающей дозой 150 мг (100 мг цефтолозана и 50 мг тазобактама), вводимой внутривенно каждые 8 часов в течение оставшегося периода лечения (в дни проведения гемодиализа дозу следует вводить как можно раньше после завершения сеанса гемодиализа)	Однократная нагрузочная доза 2,25 г (1,5 г цефтолозана и 0,75 г тазобактама) с последующей поддерживающей дозой 450 мг (300 мг цефтолозана и 150 мг тазобактама), вводимой внутривенно каждые 8 часов в течение оставшегося периода лечения (в дни проведения гемодиализа дозу следует вводить как можно раньше после завершения сеанса гемодиализа)

* Cl_{cr} рассчитывается с помощью формулы Кокрофта-Голта
** Все дозы препарата Зербакса вводят в течение 1 часа.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Зербакса у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Зербакса вводится путем внутривенной инфузии в течение 1 часа для всех доз.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефтолозану, тазобактаму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к цефалоспоринам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) на любой другой антибиотик класса бета-лактамов (например, пенициллины или карбапенемы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Нарушения функции почек.
- Нетяжелые реакции гиперчувствительности на любой другой антибиотик бета-лактамной группы (например, пенициллины или карбапенемы).
- Диарея, вызванная *Clostridium difficile* (в анамнезе).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Пожилой возраст (см. раздел 4.2).

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Возможно развитие тяжелых и в редких случаях летальных реакций гиперчувствительности (анафилактические реакции) (см. разделы 4.3 и 4.8). При возникновении тяжелых аллергических реакций во время применения цефтолозана+тазобактама, препарат следует отменить и предпринять соответствующие меры.

Пациенты с гиперчувствительностью к цефалоспоринам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам в анамнезе могут также быть гиперчувствительными к цефтолозану+тазобактаму.

Цефтолозан+тазобактам противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к цефтолозану, тазобактаму или цефалоспоринам в анамнезе (см. раздел 4.3).

Цефтолозан+тазобактам также противопоказан пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности (например, анафилактическими реакциями, тяжелыми кожными реакциями) к любым другим типам антибиотиков бета-лактамной группы (например, пенициллинам или карбапенемам) (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при применении цефтолозана+тазобактама у пациентов с любыми другими типами реакций гиперчувствительности к пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам в анамнезе.

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших цефтолозан+тазобактам, наблюдалось снижение функции почек.

Нарушение функции почек

Режим дозирования цефтолозана+тазобактама необходимо корректировать с учетом функции почек (см. раздел 4.2, Таблица 2). В клинических исследованиях эффективность цефтолозана+тазобактама была ниже у пациентов с умеренным нарушением функции почек в сравнении с пациентами с исходно нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой степени тяжести. У пациентов с исходным нарушением функции почек следует регулярно отслеживать любые изменения функции почек в ходе лечения и при необходимости корректировать дозу цефтолозана+тазобактама.

Ограниченность клинических данных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Иммунокомпрометированные пациенты, пациенты с тяжелой нейтропенией и пациенты с почечной недостаточностью терминальной стадии, которые находятся на гемодиализе,из клинических исследований исключались.

Осложненные интраабдоминальные инфекции

В клиническом исследовании у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями наиболее распространенным диагнозом была перфорация червеобразного отростка или периаппендикулярный абсцесс (420/970 [43,3%] пациентов), из которых у 137/420 (32,6%) исходно был диффузный перитонит. Примерно у 82% всех пациентов в исследовании оценка по шкале APACHE II (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений II) была <10, и 2,3% пациентов исходно имели бактериемию. У клинически оцениваемых пациентов частота клинического излечения при применении цефтолозана+тазобактама составила 95,9% у 293 пациентов в возрасте младше 65 лет и 87,8% у 82 пациентов в возрасте 65 лет или старше.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей

Данные по клинической эффективности у пациентов с осложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей ограничены.

В рандомизированном клиническом исследовании с активным контролем 18,2% (126/693) популяции пациентов с микробиологической оценкой имели осложненные инфекции нижних мочевыводящих путей, включая 60/126 пациентов, которые принимали цефтолозан+тазобактам. У одного из этих 60 пациентов исходно была бактериемия.

Диарея, вызванная Clostridium difficile

При применении цефтолозана+тазобактама были зарегистрированы случаи антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита (см. раздел 4.8). Эти виды инфекции могут по степени тяжести варьировать от легких до опасных для жизни. Поэтому важно рассматривать возможность такого диагноза у пациентов с диареей, возникшей на фоне или после применения цефтолозана+тазобактама. В этих случаях следует оценить возможность прекращения терапии цефтолозаном+тазобактамом и применения поддерживающих мер вместе с назначением специфического лечения в отношении *Clostridium difficile*. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Нечувствительные микроорганизмы

Применение цефтолозана+тазобактама может способствовать чрезмерному увеличению популяции нечувствительных микроорганизмов. При возникновении суперинфекции во время или после лечения, следует предпринять соответствующие меры.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Цефтолозан+тазобактам не активен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом (см. раздел 5.1).

Сероконверсия по результатам прямого антиглобулинового теста (проба Кумбса) и потенциальный риск гемолитической анемии

При применении цефтолозана+тазобактама возможен положительный результат прямого антиглобулинового теста (ПАТ). Частота сероконверсии по результатам ПАТ у пациентов, получавших цефтолозан+тазобактам, составляла 0,2% в клинических исследованиях. В клинических исследованиях не было признаков гемолиза у пациентов, у которых был получен положительный результат ПАТ при лечении.

Содержание натрия

В каждом флаконе препарата содержится 10,0 ммоль (230 мг) натрия. Содержимое флакона с препаратом, растворенное в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций, содержит 11,5 ммоль (265 мг) натрия. Это следует учитывать при лечении пациентов, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

На основе результатов *in vivo* и *in vitro* исследований не предполагается существенных лекарственных взаимодействий между препаратом Зербакса и субстратами, ингибиторами и индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP).

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что цефтолозан, тазобактам и метаболит тазобактама M1 не ингибировали изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не индуцировали изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 в терапевтических концентрациях в плазме крови. По результатам клинических исследований не предполагается лекарственных взаимодействий, связанных с ингибированием изоферментов CYP1A2 и CYP3A4 препаратом Зербакса.

Цефтолозан и тазобактам не являются субстратами P-гликопротеина или белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), и тазобактам не является субстратом для транспортера OCT2 *in vitro* в терапевтических концентрациях в плазме крови. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что цефтолозан не ингибировал транспортеры: P-гликопротеин, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2-K в терапевтических концентрациях в плазме крови. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что тазобактам и метаболит тазобактама M1 не ингибировали P-гликопротеин, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 или BSEP транспортеры в терапевтических концентрациях в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тазобактам является субстратом OAT1 и OAT3. *In vitro* тазобактам ингибировал OAT1 и OAT3 транспортеры человека со значением IC_{50} 118 мкг/мл и 147 мкг/мл соответственно. В клинических исследованиях одновременное применение цефтолозана+тазобактама с субстратом OAT1 и OAT3 фуросемидом не увеличило в значительной степени экспозицию фуросемида в плазме крови (соотношения среднего геометрического C_{max} и AUC составили 0,83 и 0,87 соответственно). Однако активные субстанции, которые ингибируют OAT1 или OAT3 (например, пробенецид), могут повышать концентрацию тазобактама в плазме крови. Одновременное применение тазобактама с ингибитором OAT1/OAT3 пробенецидом продемонстрировало увеличение периода полувыведения тазобактама на 71%.

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано отсутствие антагонизма между цефтолозаном+тазобактамом и другими антибактериальными препаратами (например, меропенемом, амикацином, азтреонамом, левофлоксацином, тигециклином, рифампином, линезолидом, даптомицином, ванкомицином и метронидазолом).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении цефтолозана+тазобактама у беременных женщин отсутствуют. Тазобактам проникает через плацентарный барьер. Неизвестно, проникает ли цефтолозан через плацентарный барьер.

Исследования тазобактама на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3) без тератогенных эффектов. Исследования цефтолозана на мышах и крысах не выявили репродуктивной токсичности или тератогенности. Введение цефтолозана крысам во время беременности и лактации было связано со снижением акустической реакции испуга у потомства мужского пола на 60 день после рождения (см. раздел 5.3).

Препарат Зербакса следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Нет сведений о проникновении цефтолозана+тазобактама в грудное молоко кормящих женщин. Нельзя исключать риск для новорожденных/грудных детей. Решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращения/приостановки приема препарата должно быть принято, учитывая пользу грудного вскармливания ребенка и пользу препарата для матери.

Фертильность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Влияние цефтолозана и тазобактама на фертильность человека не изучалось. Исследования фертильности на крысах не выявили влияния на фертильность и спаривание после внутрибрюшинного введения тазобактама или внутривенного введения цефтолозана (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Зербакса может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После применения препарата Зербакса может возникнуть головокружение (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 3 фазе контролируемых клинических исследований с препаратом сравнения препарат Зербакса для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит) применялся у 1015 пациентов в течение до 14 дней в дозе 1,5 г внутривенно каждые 8 часов, при необходимости с коррекцией дозы относительно функции почек.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥3% в объединенных данных исследований 3 фазы при осложненных интраабдоминальных инфекциях и осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит) у пациентов, получавших препарат Зербакса, были тошнота, головная боль, запор, диарея и лихорадка, которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести.

В 3 фазе контролируемых клинических исследований с препаратом сравнения препарат Зербакса для лечения нозокомиальной пневмонии применялся у 361 пациента с продолжительностью терапии до 14 дней в дозе 3 г внутривенно каждые 8 часов, при необходимости с коррекцией дозы относительно функции почек.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥5% в исследованиях 3 фазы при нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) у пациентов, получавших препарат Зербакса, были диарея, повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) и АСТ (аспартатаминотрансферазы), которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести.

Резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций при осложненных интраабдоминальных инфекциях и осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, и при нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Ниже перечислены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований препарата Зербакса. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте: часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: колит, вызванный *Clostridium difficile*[2].

Нечасто: кандидоз, в том числе орофарингеальный и вульвовагинальный[1], колит, вызванный *Clostridium difficile*[1], грибковая инфекция мочевыводящих путей[1], инфекция, вызванная *Clostridium difficile*[2].

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: тромбоцитоз[1].

Нечасто: анемия[1].

Со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипокалиемия[1].

Нечасто: гипергликемия[1], гипомагниемия[1], гипофосфатемия[1].

Со стороны психики

Часто: бессонница[1], тревога[1].

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль[1], головокружение[1].

Нечасто: ишемический инсульт[1].

Со стороны сердца

Нечасто: фибрилляция предсердий[1], тахикардия[1], стенокардия[1].

Со стороны сосудов

Часто: снижение артериального давления[1].

Нечасто: флебит[1], венозный тромбоз[1].

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: диспноэ[1].

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота[1], диарея[3], запор[1], рвота[3], боль в животе[1].

Нечасто: гастрит[1], вздутие живота[1], диспепсия[1], метеоризм[1], паралитическая кишечная непроходимость[1].

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь[1].

Нечасто: крапивница[1].

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нарушение функции почек[1], почечная недостаточность[1].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: лихорадка[1], реакции в месте введения[1].

Лабораторные показатели

Часто: повышение активности АЛТ[3], АСТ[3], повышение активности трансаминаз[2], изменение лабораторных показателей функции печени[2], повышение активности щелочной фосфатазы[2], повышение активности гамма-глутамилтрансферазы[2].

Нечасто: положительный тест Кумбса[3], повышение активности ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы)[1], повышение активности щелочной фосфатазы[1], положительный тест на *Clostridium*[2].

[1] Специфично для применения препарата Зербакса в дозе 1,5 г внутривенно каждые 8 часов при осложненных интраабдоминальных инфекциях и осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, с продолжительностью терапии до 14 дней.

[2] Специфично для применения препарата Зербакса в дозе 3 г внутривенно каждые 8 часов при нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, с продолжительностью терапии до 14 дней.

[3] Применимо для всех показаний: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, и нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию.

Описание отдельных нежелательных реакций

Лабораторная оценка

При лечении препаратом Зербакса возможен положительный результат прямого теста Кумбса. В клинических исследованиях при лечении осложненных интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей частота сероконверсии по результатам прямого теста Кумбса у пациентов, получавших препарат Зербакса, составляла 0,2%. В клинических исследованиях при лечении нозокомиальной пневмонии частота сероконверсии по результатам прямого теста Кумбса у пациентов, получавших препарат Зербакса, составляла 31,2%. В клинических исследованиях ни в одной из групп лечения не было признаков гемолиза у пациентов, у которых был получен положительный результат прямого теста Кумбса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Россия

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Информация о случаях передозировки препарата Зербакса отсутствует.

Наивысшая однократная доза препарата Зербакса, которую вводили здоровым добровольцам в клинических исследованиях, составляла 3 г +1,5 г цефтолозана+тазобактама.

Лечение

В случае передозировки препарата Зербакса следует его отменить и провести общее поддерживающее лечение. Препарат может выводиться при проведении гемодиализа. Приблизительно 66% цефтолозана, 56% тазобактама и 51% метаболита тазобактама М1 были удалены путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; другие цефалоспорины и пенемы.

Код АТХ: J01DI54.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Препарат Зербакса представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий из ингибитора бета-лактамаз тазобактама натрия и антибиотика группы цефалоспоринов – цефтолозана сульфата, предназначенный для внутривенного введения.

Бактерицидная активность цефтолозана обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий и опосредована его связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). Цефтолозан — ингибитор ПСБ *P. aeruginosa* (в частности, ПСБ1b, ПСБ1c и ПСБ3) и *E. coli* (в частности, ПСБ3). Тазобактам — бета-лактамный антибиотик, структурно относящийся к пенициллину. Тазобактам обладает низкой клинически значимой *in vitro* активностью против бактерий в связи со сниженной аффинностью к ПСБ. Он является

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ингибитором многих бета-лактамаз молекулярного класса А, включая ферменты CTX-M, SHV и TEM (см. подраздел «Резистентность»).

Препарат Зербакса продемонстрировал *in vitro* активность против Enterobacteriaceae в присутствии некоторых бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и других бета-лактамаз следующих групп: TEM, SHV, CTX-M и OXA. Препарат Зербакса также продемонстрировал *in vitro* активность в отношении изученных изолятов *P. aeruginosa*, у которых наблюдается хромосомная AmpC, утрата порина наружной мембраны (OprD) или стимуляция эффлюксного насоса (MexXY, MexAB).

Резистентность

Механизмы бактериальной резистентности к цефтолозану и тазобактаму включают:

- продукцию бета-лактамаз, разрушающих цефтолозан, которые не ингибируются тазобактамом;
- модификацию ПСБ.

Тазобактам ингибирует не все ферменты класса А. Кроме того, тазобактам не ингибирует следующие типы бета-лактамаз:

- карбапенемазы на основе серина (например, карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (KPC));
- металло-бета-лактамазы (например, металло-бета-лактамаза Нью-Дели (NDM));
- бета-лактамазы класса D по классификации Ambler (OXA-карбапенемазы);
- некоторые AmpC, продуцируемые Enterobacteriaceae.

При выборе или изменении антибактериальной терапии следует учитывать информацию о чувствительности бактерий, вызывающих инфекцию, а также локальную эпидемиологию.

Перекрестная резистентность

Изоляты, резистентные к другим цефалоспоринам, могут быть чувствительны к цефтолозану+тазобактаму, хотя может наблюдаться перекрестная резистентность.

Микроорганизмы

Препарат Зербакса продемонстрировал активность против следующих микроорганизмов как *in vitro*, так и при инфекциях, вызванных этими возбудителями (см. раздел 4.1):

Осложненные интраабдоминальные инфекции

Грамотрицательные микроорганизмы:

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Pseudomonas aeruginosa

Грамположительные микроорганизмы:

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит

Грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию

Грамотрицательные микроорганизмы:

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Клиническая эффективность в отношении указанных ниже микроорганизмов не установлена, хотя исследования *in vitro* предполагают их чувствительность к препарату Зербакса в отсутствии приобретенных механизмов резистентности.

Грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Klebsiella (Enterobacter) aerogenes

Резистентные микроорганизмы:

Согласно данным *in vitro* следующие виды микроорганизмов нечувствительны к цефтолозану+тазобактаму:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Enterococcus faecium

Таблица 3. Критерии чувствительности для цефтолозана+тазобактама (на основании критериев Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI))

Микроорганизм	Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл			Диско-диффузионный метод Диаметр зоны, мм		
	Чувствит.	Умерен.	Резист.	Чувствит.	Умерен.	Резист.
Enterobacteriaceae	≤2/4	4/4	≥8/4	≥22	19–21	≤18
Pseudomonas aeruginosa	≤4/4	8/4	≥16/4	≥21	17–20	≤16
Haemophilus influenzae (нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию)**	≤0,5/4	---	---	---	---	---
Streptococcus anginosus *Streptococcus constellatus* *Streptococcus salivarius* (осложненные интра-абдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---
Bacteroides fragilis (осложненные интраабдо-минальные инфекции и осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит)*	≤8/4	16/4	≥32/4	---	---	---

* 1,5 г внутривенно каждые 8 часов

** 3 г внутривенно каждые 8 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Категория “чувствительные” указывает на высокую вероятность подавления роста микроорганизма при достижении ожидаемой концентрации препарата в очаге инфекции. Категория “умеренные” указывает, что результат следует рассматривать как неоднозначный, и в случае, если микроорганизм демонстрирует аналогичные показатели чувствительности к другим антимикробным препаратам, доступным в клинике, то тест следует повторить. Эта категория предполагает возможную клиническую активность в органах и тканях в случае создания там более высоких концентраций препарата. Эта категория также обеспечивает буферную зону, которая позволяет избежать влияния незначительных неконтролируемых технических факторов на интерпретацию результатов. Категория “резистентные” указывает на высокую вероятность отсутствия подавления роста микроорганизма при достижении ожидаемой концентрации препарата в очаге инфекции. В этом случае следует выбрать другую терапию.

Контроль качества

Стандартизованные процедуры теста определения чувствительности требуют использования лабораторного контроля качества для наблюдения и обеспечения правильности и точности используемых в анализе образцов и реагентов, а также методов, используемых персоналом для проведения теста. Порошок цефтолозана+тазобактама должен обеспечить диапазон величин МПК, указанный в Таблице 4. Для диско-диффузионного метода при использовании диска с 30 мкг цефтолозана + 10 мкг тазобактама должны быть достигнуты критерии, указанные в Таблице 4.

Таблица 4. Диапазон приемлемых показателей контроля качества для теста определения чувствительности

Штамм для контроля качества	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	Диско-диффузионный метод Диаметр зоны, мм
Escherichia coli ATCC 25922	0,12/4–0,5/4	24–32
Escherichia coli[*] ATCC 35218	0,06/4–0,25/4	25–31
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	0,25/4–1/4	25–31
Haemophilus influenzae[**] ATCC 49247	0,5/4–2/4	23–29
Klebsiella pneumoniae[*] ATCC 700603	0,5/4–2/4	17–25
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0,25/4–1/4	21–29

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Bacteroides fragilis ATCC 25285 (агар и бульон)	0,12/4–1/4	не применимо

ATCC – американская коллекция типовых культур

* - Исходные культуры *E. coli* ATCC 35218 и *K. pneumoniae* ATCC 700603 следует хранить при минус 60 °C или ниже, и рабочие исходные культуры следует готовить еженедельно.

** - Этот штамм может утратить свои плазмиды и восстановить чувствительность к бета-лактамным антибактериальным препаратам после повторных переносов в среду культуры. Минимизировать этот эффект можно путем изъятия новой культуры из коллекции по крайней мере ежемесячно или как только штамм начинает демонстрировать увеличение диаметра зоны подавления роста для ампициллина, пиперациллина или тикарциллина.

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности (на основании пограничных значений МПК Европейского Комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST))

		Минимальная подавляющая концентрация, мг/л		**Диско-диффузионный метод Диаметр зоны, мм**	
Микроорганизм	**Тип инфекции**	**Чувствит.**	**Резист.**	**Чувствит.**	**Резист.**
Enterobacterales	Осложненные интраабдоминальные инфекции* Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит* Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию**	≤2	>2	≥22	<22
P. aeruginosa	Осложненные интраабдоминальные инфекции* Осложненные	≤4	>4	≥24	<24

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит* Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию**				
H. influenzae	Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию**	≤0,5	>0,5	≥23	<23

* 1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама внутривенно каждые 8 часов

** 2 г цефтолозана + 1 г тазобактама внутривенно каждые 8 часов

Как и в отношении других бета-лактамных антибактериальных препаратов, время, когда концентрация цефтолозана в плазме крови превышает МПК микроорганизма, вызывающего инфекцию, является наиболее надежным показателем эффективности в инфекционных моделях у животных.

Для тазобактама фармакодинамический (ФД) индекс, связанный с эффективностью, представляет собой процент интервала между введением доз, во время которого концентрация тазобактама в плазме крови превышает пороговую величину (%T>пороговой величины). Время, в течение которого концентрация препарата превышает пороговую величину, представляет собой параметр, который наилучшим образом предсказывает эффективность тазобактама в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*.

Кардиоэлектрофизиология

В рандомизированном позитивном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, направленном на оценку интервала QT, 51 здоровых добровольца получали разовую терапевтическую дозу препарата Зербакса 1,5 г (1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама) и дозу, превышающую терапевтическую дозу препарата, 4,5 г (3 г цефтолозана + 1,5 г тазобактама). Не обнаружено значимого влияния препарата Зербакса на частоту сердечных сокращений, морфологию электрокардиограммы, интервалы PR, QRS или QT. Следовательно, препарат Зербакса не влияет на процессы реполяризации в миокарде.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5.2. Фармакокинетические свойства

В Таблице 6 представлены средние фармакокинетические параметры цефтолозана и тазобактама у здоровых взрослых людей с нормальной функцией почек после многократных 1-часовых внутривенных инфузий препарата Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) или 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г), вводимых каждые 8 часов.

Фармакокинетические параметры цефтолозана и тазобактама являются схожими при последующем однократном и многократном применении.

C_{max} и AUC цефтолозана и тазобактама увеличиваются пропорционально дозе. Периоды полувыведения ($T_{½}$) цефтолозана и тазобактама не зависят от дозы.

Таблица 6. Средние равновесные значения фармакокинетических параметров цефтолозана и тазобактама в плазме крови у здоровых людей после многократных 1-часовых внутривенных инфузий препарата Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) или 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г), вводимых каждые 8 часов.

Фармакокинетические параметры	Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г)		Зербакса 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г)	
	Цефтолозан (n=10)	Тазобактам (n=10)	Цефтолозан (n=7)	Тазобактам (n=7)
C_{max} (мкг/мл)	74,4	18,0	112	25,8
T_{max} (ч)	1,07 (1,00, 1,10)	1,01 (1,00, 1,10)	1,0 (1,0, 1,0)	1,0 (0,5, 1,0)
$AUC_{0–8,ss}$ (мкг х ч/мл)	182	25,0	300	40,5
$T_{½}$ (ч)	3,12	1,03	2,8	1,0

$AUC_{0–8,ss}$ – равновесное значение AUC для 8-ми часового интервала дозирования;

C_{max} – максимальная концентрация в плазме;

$T_{½}$ – период полувыведения;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме.

В Таблице 7 представлены средние равновесные значения фармакокинетических параметров цефтолозана и тазобактама у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и осложненными инфекциями мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, после 1-часовых внутривенных инфузий препарата Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) или у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, после 1-часовых внутривенных инфузий препарата Зербакса 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г), вводимых каждые 8 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Таблица 7. Средние равновесные значения фармакокинетических параметров цефтолозана и тазобактама в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (Clcr) >50 мл/мин после многократных 1-часовых внутривенных инфузий препарата Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) или 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г), вводимых каждые 8 часов.

Фармакокинетические параметры	Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) Пациенты с осложненными интраабдоминальными инфекциями и осложненными инфекциями мочевыводящих путей, включая пиелонефрит		Зербакса 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г) Пациенты с нозокомиальной пневмонией, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию	
	Цефтолозан (n=317)	Тазобактам (n=244)	Цефтолозан (n=247)	Тазобактам (n=247)
C_{max} (мкг/мл)	65,7	17,8	105	26,4
$AUC_{0–8,ss}$ (мкг х ч/мл)	186	35,8	392	73,3
$T_{½}$ (ч)	2,7	1,8	3,9	3,2

Распределение

Связывание цефтолозана и тазобактама с белками плазмы составляет примерно от 16% до 21% и 30% соответственно. Средний объем распределения цефтолозана и тазобактама у здоровых взрослых мужчин (n=51), после однократного внутривенного введения препарата Зербакса в дозе 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г), составил 13,5 л (21%) и 18,2 л (25%) соответственно, что аналогично объему внеклеточной жидкости.

При последующих 1-часовых внутривенных инфузиях препарата Зербакса в дозе 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г) или в дозе, скорректированной на основании функции почек, вводимой каждые 8 часов пациентам на искусственной вентиляции легких с подтвержденной или подозреваемой пневмонией (N=22), средние значения отношений AUC легочный эпителий/свободный препарат в плазме крови цефтолозана и тазобактама составляли около 50% и 62% соответственно и были схожими с аналогичными показателями у здоровых людей (около 61% и 63% соответственно), получавших препарат Зербакса 1,5 г (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г). Минимальные концентрации цефтолозана и тазобактама в жидкости эпителиальной выстилки легких у пациентов на искусственной вентиляции легких в конце интервала дозирования составляли 8,2 мкг/мл и 1,0 мкг/мл соответственно.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Цефтолозан в основном выводится почками в неизмененном виде и, по-видимому, не метаболизируется в значительной степени. Бета-лактамное кольцо тазобактама гидролизуется с образованием фармакологически неактивного метаболита М1.

Элиминация

Цефтолозан, тазобактам и метаболит тазобактама М1 выводятся почками. После введения однократной внутривенной дозы 1 г/0,5 г цефтолозана+тазобактама здоровым взрослым мужчинам более 95% цефтолозана выводилось почками в неизмененном виде. Более 80% тазобактама выводилось в виде исходного соединения, при этом оставшееся количество выводилось в виде метаболита тазобактама М1. После введения однократной дозы препарата Зербакса почечный клиренс цефтолозана (3,41–6,69 л/ч) был сопоставим с плазменным клиренсом (4,10–6,73 л/ч) и со скоростью клубочковой фильтрации для несвязанной фракции, указывая на то, что цефтолозан выводится почками посредством клубочковой фильтрации.

Средний период полувыведения цефтолозана и тазобактама у здоровых взрослых людей с нормальной функцией почек составляет примерно 3 часа и 1 час соответственно.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Цефтолозан, тазобактам и метаболит тазобактама М1 выводятся почками.

Нормализованная с учетом дозы цефтолозана геометрическая средняя AUC была увеличена в 1,26 раз, 2,5 раз и 5 раз у добровольцев с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести соответственно в сравнении со здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек. Соответствующая геометрическая средняя AUC, нормализованная с учетом дозы тазобактама повышалась примерно в 1,3 раза, 2 раза и 4 раза. Для поддержания системного воздействия, соответствующего нормальной функции почек, необходима коррекция дозы (см. раздел 4.2).

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, примерно две трети вводимой дозы цефтолозана+тазобактама выводилось при гемодиализе. Рекомендуемой дозой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе с осложненными интраабдоминальными инфекциями или осложненными инфекциями мочевыводящих путей (включая острый пиелонефрит) является однократная нагрузочная доза 500 мг цефтолозана + 250 мг тазобактама с последующей поддерживающей дозой 100 мг цефтолозана + 50 мг тазобактама, вводимой каждые 8 часов в течение оставшегося курса лечения. Рекомендуемой дозой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе с нозокомиальной пневмонией, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, является однократная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

нагрузочная доза 1,5 г цефтолозана + 0,75 г тазобактама с последующей поддерживающей дозой 300 мг цефтолозана + 150 мг тазобактама, вводимой каждые 8 часов в течение оставшегося курса лечения. В случае гемодиализа дозу необходимо вводить сразу же после завершения сеанса диализа (см. раздел 4.2).

Увеличенный почечный клиренс

После однократной 1-часовой внутривенной инфузии препарата Зербакса 3 г (цефтолозан 2 г + тазобактам 1 г) у тяжелобольных пациентов с Clcr ≥180 мл/мин (N=10) значения среднего терминального периода полувыведения цефтолозана и тазобактама составляли 2,6 ч и 1,5 ч соответственно. Концентрации свободного цефтолозана в плазме крови были выше 8 мкг/мл в течение 70% 8-часового периода, концентрации свободного тазобактама были выше 1 мкг/мл в течение 60% 8-часового периода. Коррекция дозы препарата Зербакса при увеличенном почечном клиренсе у пациентов с нозокомиальной пневмонией не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку цефтолозан+тазобактам не подвергается метаболизму в печени, можно ожидать, что нарушение функции печени не должно влиять на системный клиренс цефтолозана+тазобактама. Коррекция дозы цефтолозана+тазобактама у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

По данным популяционного фармакокинетического анализа цефтолозана+тазобактама клинически значимого отклонения AUC в зависимости от возраста не наблюдалось. Коррекция дозы препарата Зербакса в зависимости только от возраста не требуется. Коррекция дозы препарата Зербакса у пожилых пациентов должна основываться на функции почек (см. раздел 4.2).

Половая принадлежность

По данным популяционного фармакокинетического анализа цефтолозана+тазобактама не было обнаружено клинически значимых различий AUC для цефтолозана и тазобактама. Коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

Расовая принадлежность

По данным популяционного фармакокинетического анализа цефтолозана+тазобактама не было обнаружено клинически значимых различий AUC для цефтолозана+тазобактама среди пациентов европеоидной расы в сравнении с пациентами других рас. Коррекция дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, основываясь на стандартных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз у взрослых и молодых животных или генотоксичности. Исследования канцерогенности цефтолозана/тазобактама не проводились.

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействии, которое считалось значительно превышающим максимальное воздействие на человека, что указывает на небольшую значимость для клинического использования.

Побочные реакции, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням клинического воздействия и имеющих возможное значение для клинического применения, были следующими: цефтолозан, вводимый крысам во время беременности и лактации, был связан со снижением слуховой стартл-реакции в послеродовой день (ПРД) у 60 детенышей самцов при материнских дозах 300 и 1000 мг/кг/день. Доза 300 мг/кг/день крысам была связана со значением экспозиции цефтолозана в плазме (AUC) ниже, чем значение AUC цефтолозана в плазме при максимальной рекомендуемой дозе для человека 2 г каждые 8 часов.

Пери/постнатальное развитие было нарушено (снижение веса детенышей, увеличение числа мертворождений, увеличение смертности детенышей) одновременно с материнской токсичностью после внутрибрюшинного введения тазобактама крысам.

Оценка риска для окружающей среды

Исследования по оценке риска для окружающей среды показали, что один из активных ингредиентов, цефтолозан, может представлять опасность для поверхностных водных организмов (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лимонная кислота безводная

Натрия хлорид

Аргинин

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Концентрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Раствор может храниться во флаконе до 1 часа, раствор нельзя замораживать.

Приготовленный раствор

Готовый инфузионный раствор следует использовать в течение 24 часов при хранении при комнатной температуре или в течение 7 дней при хранении в холодильнике при 2–8°C, раствор нельзя замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1000 мг цефтолозана и 500 мг тазобактама во флакон из бесцветного стекла типа I (Евр.Ф., Ф.США) вместимостью 20 мл, укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Препарат Зербакса не содержит бактериостатического консервирующего вещества. Раствор для инфузий следует готовить в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению раствора

Содержимое каждого флакона с препаратом растворяют путем добавления 10 мл воды для инъекций или 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Осторожно встряхивают флакон до растворения препарата. Объем полученного первичного раствора во флаконе составляет около 11,4 мл. Концентрация препарата в первичном растворе составляет около 132 мг/мл (88 мг/мл цефтолозана и 44 мг/мл тазобактама).

Полученный первичный раствор нельзя использовать для введения.

Для приготовления необходимой дозы из флаконов с первичным раствором препарата извлекают объем, указанный в Таблице 8.

Таблица 8. Приготовление доз

Доза препарата Зербакса (цефтолозан+тазобактам)	Извлекаемый объем первичного раствора
3 г (2 г и 1 г)	2 флакона по 11,4 мл каждый (все содержимое двух флаконов)
2,25 г (1,5 г и 0,75 г)	11,4 мл одного флакона (все содержимое флакона) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	5,7 мл второго флакона
1,5 г (1 г и 0,5 г)	11,4 мл (все содержимое одного флакона)
750 мг (500 мг и 250 мг)	5,7 мл
450 мг (300 мг и 150 мг)	3,5 мл
375 мг (250 мг и 125 мг)	2,9 мл
150 мг (100 мг и 50 мг)	1,2 мл

Извлеченный объем добавляют в инфузионный мешок, содержащий 100 мл 0,9% натрия хлорида для инъекций или 5% раствора декстрозы для инъекций.

Перед введением необходимо провести визуальный осмотр готового раствора для выявления взвешенных частиц или изменений окраски. Раствор должен быть прозрачным. Цвет раствора препарата Зербакса варьируется от бесцветного до светло-желтого, изменение цвета в этих пределах не влияет на активность препарата.

Фармацевтическая совместимость препарата Зербакса с другими лекарственными препаратами не установлена. Препарат Зербакса нельзя смешивать или вводить вместе с любыми другими лекарственными препаратами.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Одно из действующих веществ, цефтолозан, может оказывать вредное воздействие при попадании в водную среду (см. раздел 5.3). Не сбрасывайте неиспользованный лекарственный препарат или отходы в сточные воды. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия 119021

тел.: +7 (495) 916-71-00

факс: +7 (495) 916-70-94

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.04.2025 № 10031
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000903)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зербакса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/