

NN-29660

103BL2

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

Each vial provides 1 g cefotiozane (as cefotiozane sulfate) and 0.5 g tazobactam (as tazobactam sodium).
Inactive ingredients: L-Arginine (600 mg), sodium chloride (487 mg), citric acid anhydrous (21 mg) per vial.
Sterile powder, preservative free
Storage: 2°C-8°C (36°-46°F). Protect vial from light.
NOTE: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter after reconstitution.

XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
1-4291



Thuốc kê đơn

Zerbaxa™ 1.5 g per vial*

(cefotiozane and tazobactam) for injection

* Cefotiozane (as cefotiozane sulfate) 1 g and Tazobactam (as tazobactam sodium) 0.5 g

For Intravenous Infusion

Sterile

10 Single-Dose vials

Zerbaxa™ 1.5 g per vial*

(cefotiozane and tazobactam) for injection

* Cefotiozane (as cefotiozane sulfate) 1 g and Tazobactam (as tazobactam sodium) 0.5 g

Sản xuất sản phẩm trung gian Cefotiozane bởi/
Cefotiozane drug product Intermediate
manufactured by: ACS Dobfar S.p.A., V.LE Addetta,
2a/12 20067 Tribiano (MI), Italy (Y)
Sản xuất và đóng gói cấp 1 bởi/ Manufactured and
primary packed by: Steri-Pharma, LLC,
429 S. West Street, Syracuse, NY 13202, USA (M)
Đóng gói cấp 2 và xuất xưởng bởi/ Secondary packed and
released by: Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret,
Route de Marsat – Riom, 63963 Clermont Ferrand Cedex 9,
France (Pháp)
DNNK:

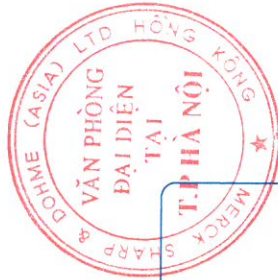
REG./SDK: xx-xxxx-xx
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Mỗi lọ chứa Cefotiozane (dưới dạng cefotiozane sulfate) 1 g và Tazobactam (dưới dạng tazobactam natri) 0.5 g.
Bột pha dung dịch đặc để pha dung dịch tiêm truyền.
Hộp 10 lọ.
Tiêu chuẩn: TCCS
Bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C-8°C. Tránh ánh sáng.
Số lô SX, NSX, HD: xem LOT, MFG, EXP trên bao bì.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.



EXP.
LOT
MFG

See enclosed package insert for reconstitution and dilution instructions, and complete information on dosage and administration.

This package contains 10 single-dose vials of sterile Zerbaxa™ (cefotiozane and tazobactam) for injection, and one package insert.



Manufactured and primary packed by:
Sier-Pharma, LLC, USA
Secondary packed and released
by: Laboratoires Merck Sharp &
Dohme-Chibret,
France

Rx Zerbaxa™ 1.5 g per vial*
(ceftiozane and tazobactam) for injection
*Ceftiozane (as ceftiozane sulfate) 1 g and
Tazobactam (as tazobactam sodium) 0.5 g

For Intravenous Infusion
Single-Dose Vial

LOT
EXP

XXXXXXXXX
XXXXXX-X

4291
MSD

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



7625A-VNM-2018-017469
CCDS-MK7625A-IV-012017

Rx**ZERBAXA**TM

(Ceftolozane 1g & tazobactam 0,5g)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane và tazobactam) pha tiêm là bột vô khuẩn có màu trắng đến màu hơi vàng bao gồm ceftolozane 1 g (dưới dạng ceftolozane sulfate) và tazobactam 0,5 g (dưới dạng tazobactam natri) được đóng gói liều đơn trong lọ thủy tinh.

Thành phần tá dược

Sản phẩm chứa natri clorid (487 mg/lọ) là chất làm ổn định, acid citric (21 mg/lọ) và L-arginine (khoảng 600 mg/lọ) là tá dược.

DẠNG BẢO CHẾ

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

ZERBAXA là bột màu trắng đến hơi vàng, được đóng gói trong lọ thủy tinh. Bột được trộn với chất lỏng vô khuẩn tạo thành dung dịch trong suốt, không màu đến màu hơi vàng để tiêm truyền.

CHỈ ĐỊNH

ZERBAXA (ceftolozane và tazobactam) tiêm được chỉ định điều trị cho bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị các nhiễm khuẩn sau đây gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm đã được xác định sau đây:

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng

ZERBAXA sử dụng kết hợp với metronidazol được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng (cIAI) gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và Gram dương sau đây: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* và *Streptococcus salivarius*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận-bể thận

ZERBAXA được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTI), bao gồm viêm thận-bể thận, có hoặc không có kèm du khuẩn huyết, gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm sau đây: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Sử dụng

Để làm giảm sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của ZERBAXA và các thuốc kháng khuẩn khác, chỉ nên sử dụng ZERBAXA để điều trị các nhiễm khuẩn đã được chứng minh hoặc rất nghi ngờ là được gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm. Khi có thông tin về nuôi cấy vi khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn, nên cân nhắc lựa chọn hoặc thay đổi liệu pháp kháng khuẩn. Trong trường hợp không có dữ liệu như vậy thì dịch tễ học tại địa phương và mô hình về tính nhạy cảm có thể góp phần vào lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Khái quát

Liều khuyến cáo

Phác đồ liều khuyến cáo là ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) pha tiêm, dùng mỗi 8 giờ bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên và có độ thanh thải creatinin (CrCl) > 50 ml/phút. Thời gian điều trị nên được hướng dẫn theo độ nặng, vị trí nhiễm khuẩn, và sự tiến triển về lâm sàng của người bệnh và vi khuẩn học (Bảng 1).

Bảng 1: Liều ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) tùy theo nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 50 ml/phút

Nhiễm khuẩn	Liều	Tần suất dùng thuốc	Thời gian truyền (giờ)	Thời gian điều trị
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng*	1,5 g ZERBAXA (1 g ceftolozane / 0,5 g tazobactam)	Mỗi 8 giờ	1	4-14 ngày
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận-bể thận	1,5 g ZERBAXA (1 g ceftolozane / 0,5 g tazobactam)	Mỗi 8 giờ	1	7 ngày

* Sử dụng kết hợp với metronidazol 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ

Chuẩn bị dung dịch

ZERBAXA không chứa chất bảo quản kim khuẩn. Phải tuân thủ kỹ thuật vô khuẩn trong việc chuẩn bị dung dịch tiêm truyền.

Chuẩn bị liều dùng:

Pha lọ thuốc bột với 10 ml nước pha tiêm vô khuẩn hoặc Natri clorid 0,9% pha tiêm, USP (Được điển Mỹ) và lắc nhẹ để hòa tan. Thể tích cuối cùng khoảng 11,4 ml. LƯU Ý: DUNG DỊCH ĐÃ PHA KHÔNG DÙNG ĐỂ TIÊM TRỰC TIẾP.

Để chuẩn bị liều dùng cần thiết, rút thể tích thích hợp được xác định từ Bảng 2 khỏi lọ đã pha. Cho thể tích đã rút vào một túi truyền chứa 100 ml Natri clorid 0,9% pha tiêm, USP hoặc Dextrose pha tiêm 5%, USP.

Bảng 2: Chuẩn bị liều dùng

Liều ZERBAXA (ceftolozane và tazobactam)	Thể tích cần rút từ lọ đã pha
1,5 g (1 g và 0,5 g)	11,4 ml (toàn bộ chất chứa trong lọ)
750 mg (500 mg và 250 mg)	5,7 ml
375 mg (250 mg và 125 mg)	2,9 ml
150 mg (100 mg và 50 mg)	1,2 ml

Kiểm tra các tiểu phân và sự đổi màu thuốc bằng mắt trước khi dùng. Dung dịch tiêm truyền ZERBAXA dao động trong khoảng từ dung dịch trong suốt, không màu đến dung dịch trong suốt và màu vàng nhạt. Các thay đổi về màu sắc trong phạm vi này không ảnh hưởng đến hiệu lực của sản phẩm.

Bảo quản các dung dịch đã pha

Sau khi pha với nước pha tiêm vô khuẩn hoặc natri clorid 0,9% pha tiêm, dung dịch ZERBAXA đã pha có thể được giữ trong 1 giờ trước khi chuyển sang và pha loãng trong một túi truyền thích hợp.

Sau khi pha loãng dung dịch với Natri clorid 0,9% hoặc Dextrose 5%, ZERBAXA ổn định trong 24 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi được bảo quản trong tủ lạnh ở 2-8°C (36-46°F).

Dung dịch ZERBAXA đã pha hoặc dung dịch tiêm truyền ZERBAXA đã pha không để đông đá.

Sự tương hợp

Sự tương hợp của ZERBAXA với các thuốc khác chưa được xác định. ZERBAXA không được pha trộn với các thuốc khác hoặc thêm vào những dung dịch chứa các thuốc khác.

Suy thận

Cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) 50 ml/phút hoặc ít hơn. Điều chỉnh liều trong suy thận được liệt kê ở Bảng 3. Đối với những bệnh nhân có thay đổi chức năng thận, theo dõi CrCl ít nhất là hàng ngày và điều chỉnh liều ZERBAXA tương ứng [xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Sử dụng ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt*].

Bảng 3: Liều ZERBAXA ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (CrCl) ước tính (ml/phút)*	Phác đồ liều dùng khuyến cáo đối với ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) [†]
30 - 50	750 mg (500 mg và 250 mg) truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ
15 - 29	375 mg (250 mg và 125 mg) truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ
Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu (HD)	Một liều nạp duy nhất 750 mg (500 mg và 250 mg), tiếp theo là một liều duy trì 150 mg (100 mg và 50 mg) được dùng mỗi 8 giờ trong thời gian điều trị còn lại (vào những ngày thẩm phân máu, dùng liều này ở thời gian sớm nhất có thể sau khi hoàn thành thẩm phân)

* CrCl ước tính bằng cách sử dụng công thức Cockcroft-Gault

[†] Tất cả liều ZERBAXA được dùng trong 1 giờ

Suy gan

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Đường dùng

ZERBAXA được dùng để truyền tĩnh mạch.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng ZERBAXA ở bệnh nhân bị:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào;
- Quá mẫn với bất kỳ thuốc kháng sinh nào nhóm cephalosporin;
- Quá mẫn nặng (ví dụ phản ứng phản vệ, phản ứng da nặng) với bất kỳ thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam khác (như penicillin hoặc carbapenem).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy chức năng thận

Nên điều chỉnh liều ZERBAXA dựa trên chức năng thận [xem *Liều lượng và cách dùng*].

Trong một phân tích phân nhóm của thử nghiệm pha 3 trên nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng (cIAI), tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng thấp hơn ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) ban đầu từ 30 đến ≤ 50 ml/phút so với những bệnh nhân có CrCl > 50 ml/phút. Tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng giảm hơn ở nhóm dùng ZERBAXA cộng với metronidazol so với nhóm dùng meropenem. Một xu hướng tương tự cũng đã được ghi nhận trong thử nghiệm trên nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng (cUTI). Cần theo dõi thường xuyên bất kỳ thay đổi nào về

chức năng thận đối với bệnh nhân bị suy thận ban đầu trong khi điều trị và nên điều chỉnh liều ZERBAXA khi cần thiết.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn (phản vệ) nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam. Trước khi bắt đầu điều trị bằng ZERBAXA, cần hỏi kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn với cephalosporin, penicillin hoặc beta-lactam khác. Nếu dùng thuốc này cho bệnh nhân bị dị ứng với cephalosporin, penicillin hoặc với beta-lactam khác, cần thận trọng do sự mẫn cảm chéo đã được xác định. Nếu xảy ra phản ứng phản vệ với ZERBAXA, ngừng dùng thuốc và tiến hành điều trị thích hợp.

Tiêu chảy liên quan với *Clostridium difficile*

Tiêu chảy liên quan với *Clostridium difficile* (CDAD) đã được báo cáo gần như đối với tất cả các thuốc kháng khuẩn dùng đường toàn thân, bao gồm cả ZERBAXA và có thể dao động về độ nặng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong. Việc điều trị bằng thuốc kháng khuẩn làm thay đổi vi khuẩn chí bình thường của đại tràng và có thể cho phép sự phát triển quá mức của *C. difficile* [xem *Tác dụng không mong muốn*].

Mức độ nặng của những loại nhiễm khuẩn này có thể dao động từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, điều quan trọng là cần xem xét chẩn đoán này ở những bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng ZERBAXA. Trong những trường hợp như vậy, ngừng điều trị bằng ZERBAXA và nên xem xét sử dụng các biện pháp hỗ trợ cùng với điều trị đặc hiệu đối với *Clostridium difficile*.

Sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc

Việc kê đơn ZERBAXA khi không có bằng chứng nhiễm khuẩn hoặc không có nghi ngờ nhiều về nhiễm trùng không những không đem lại lợi ích cho bệnh nhân mà còn có nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Nghiệm pháp kháng huyết thanh trực tiếp (nghiệm pháp Coombs) và nguy cơ tiềm ẩn thiếu máu tán huyết

Sự phát triển của một xét nghiệm kháng thể globulin dương tính trực tiếp (DAGT) có thể xảy ra trong quá trình điều trị với ceftolozane/ tazobactam. Tỷ lệ biến đổi huyết thanh DAGT ở bệnh nhân dùng ceftolozane / tazobactam là 0,2% trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có bằng chứng tan máu ở bệnh nhân phát triển DAGT dương tính khi điều trị.

Hàm lượng Natri

Mỗi lọ ceftolozane/tazobactam chứa 10,0 mmol (230 mg) natri. Lọ đã pha với 10 ml dung dịch natri chloride 0,9% (dung dịch muối bình thường) để tiêm có chứa 11,5 mmol (265 mg) natri. Điều này cần được xem xét trong khi điều trị cho bệnh nhân chế độ ăn kiêng có kiểm soát.

Sử dụng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của ZERBAXA ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Sử dụng ở người cao tuổi

Trong một phân tích dược động học quần thể về ceftolozane và tazobactam, không quan sát thấy xu hướng có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến tuổi. Không khuyến cáo điều chỉnh liều ZERBAXA chỉ đơn thuần dựa trên tuổi.

ZERBAXA được bài tiết đáng kể qua thận và nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn của ZERBAXA có thể lớn hơn ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Do bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị giảm chức năng thận, cần thận trọng trong lựa chọn liều và việc theo dõi chức năng thận có thể hữu ích. Điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi dựa trên chức năng thận [xem *Liều lượng và cách dùng*].

Bệnh nhân suy thận

Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin (CrCl 30-50 ml/phút) hoặc suy thận nặng (CrCl 15-29 ml/phút) và ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu (HD) [xem *Liều lượng và cách dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng ceftolozane và tazobactam ở phụ nữ mang thai. Do các nghiên cứu trên động vật mang thai không phải lúc nào cũng dự đoán đáp ứng trên người, ZERBAXA chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra.

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai đã được thực hiện với ceftolozane tiêm tĩnh mạch ở chuột nhắt và chuột cống với liều theo thứ tự lên đến 2000 mg/kg/ngày và 1000 mg/kg/ngày, cho thấy không có bằng chứng về gây tổn hại đối với thai. Các giá trị phơi nhiễm trung bình trong huyết tương (AUC) liên quan với những liều này gấp khoảng 7 lần (ở chuột nhắt) và khoảng 4 lần (ở chuột cống) so với phơi nhiễm ceftolozane trung bình hàng ngày cho người trên người lớn khỏe mạnh ở liều trên lâm sàng là 1g, 3 lần/ngày. Chưa rõ liệu ceftolozane có đi qua nhau thai động vật hay không.

Trong một nghiên cứu trước và sau khi sinh ở chuột cống, ceftolozane được dùng tiêm tĩnh mạch trong thời kỳ mang thai và cho con bú (ngày thứ 6 của thời kỳ mang thai cho đến ngày thứ 20 của thời kỳ cho con bú) có liên quan tới giảm phản ứng giật mình với âm thanh ở chuột con vào ngày thứ 60 sau khi sinh với liều dùng ở người mẹ lớn hơn hoặc bằng 300 mg/kg/ngày. Một liều 300 mg/kg/ngày ở chuột cống có liên quan tới giá trị nồng độ ceftolozane trong huyết tương

(AUC) gần tương đương với giá trị AUC của ceftolozane trong huyết tương ở liều điều trị cho người.

Trong một nghiên cứu về phơi-thai ở chuột cống, tazobactam được dùng đường tĩnh mạch với liều lên đến 3000 mg/kg/ngày (gấp khoảng 19 lần liều khuyến cáo cho người dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể) đã gây độc tính đối với chuột mẹ (giảm tiêu thụ thức ăn và tăng thể trọng) nhưng không liên quan đến độc tính đối với thai. Ở chuột cống, tazobactam đã cho thấy đi qua nhau thai. Nồng độ ở thai ít hơn hoặc bằng 10% nồng độ được tìm thấy trong huyết tương chuột mẹ.

Trong một nghiên cứu trước khi sinh và sau khi sinh ở chuột cống, tazobactam được tiêm màng bụng 2 lần/ngày vào cuối thời kỳ mang thai và trong thời gian cho con bú (ngày thứ 17 của thời kỳ mang thai cho đến ngày thứ 21 của thời kỳ cho con bú) đã gây giảm tiêu thụ thức ăn và tăng thể trọng chuột mẹ vào cuối thai kỳ và số chuột chết ngay khi sinh ra nhiều hơn có ý nghĩa với liều tazobactam 1280 mg/kg/ngày (gấp khoảng 8 lần liều khuyến cáo cho người dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể). Không ghi nhận có ảnh hưởng đến sự phát triển, chức năng, học tập hoặc sinh sản của chuột con thế hệ F, nhưng thể trọng sau khi sinh của chuột con thế hệ F1 sinh ra từ mẹ dùng tazobactam với liều 320 mg/kg/ngày và 1280 mg/kg/ngày đã giảm đáng kể tại thời điểm 21 ngày sau khi sinh. Các thai chuột thế hệ F2 bình thường đối với tất cả các liều tazobactam. Mức liều không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) về giảm thể trọng ở thế hệ F1 được xem xét là 40 mg/kg/ngày (gấp khoảng 0,3 lần liều khuyến cáo cho người dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể).

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu ceftolozane và tazobactam có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng ZERBAXA, có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích điều trị đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

ZERBAXA có thể có ảnh hưởng một chút đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt có thể xảy ra khi dùng ZERBAXA.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có tương tác thuốc-thuốc đáng kể được ghi nhận giữa ZERBAXA và các cơ chất, thuốc ức chế và thuốc gây cảm ứng enzym cytochrom P450 (CYP) dựa trên các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng ceftolozane, tazobactam và chất chuyển hóa M1 của tazobactam không ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 hoặc CYP3A4 và không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4 ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Một nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc trên lâm sàng đã được tiến hành và kết quả cho thấy tương tác thuốc liên quan đến sự ức chế CYP1A2 và CYP3A4 bởi ZERBAXA không ghi nhận được.

Ceftolozane và tazobactam không phải là cơ chất đối với P-gp (P-glycoprotein) hoặc BCRP (Breast Cancer Resistance Protein - protein kháng ung thư vú) và tazobactam không phải là cơ chất đối với OCT2 (OCT: Organic cation transporter - chất vận chuyển cation hữu cơ) *in vitro* ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Dữ liệu *in vitro* cho thấy ceftolozane không ức chế P-gp, BCRP, OATP1B1 (OATP: organic anion transporting polypeptides - polypeptid vận chuyển anion hữu cơ), OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP (multidrug resistance-associated protein - protein liên quan đến kháng đa thuốc), BSEP (bile salt export pump - bơm tống xuất muối mật), OAT1 (OAT: organic anion transporter - chất vận chuyển anion hữu cơ), OAT3, MATE1 (MATE: multidrug and toxic compound extrusion transporter - chất vận chuyển đẩy đa thuốc và hợp chất độc) hoặc MATE2-K ở nồng độ điều trị trong huyết tương. Dữ liệu *in vitro* cho thấy cả tazobactam và chất chuyển hóa M1 của tazobactam ức chế P-gp, BCRP, chất vận chuyển OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 hoặc BSEP ở nồng độ điều trị trong huyết tương.

Tazobactam là một cơ chất đối với OAT1 và OAT3. *In vitro*, tazobactam ức chế các chất vận chuyển OAT1 và OAT3 ở người với các giá trị IC_{50} tương ứng là 118 và 147 mcg/ml. Dùng đồng thời ceftolozane và tazobactam với furosemid là cơ chất của OAT1 và OAT3 trong một nghiên cứu lâm sàng cho thấy không làm tăng có ý nghĩa nồng độ furosemide trong huyết tương (tỷ lệ trung bình hình học tương ứng là 0,83 và 0,87 đối với C_{max} và AUC. Tuy nhiên, các hoạt chất ức chế OAT1 hoặc OAT3 (ví dụ probenecid) có thể làm tăng nồng độ tazobactam trong huyết tương. Dùng đồng thời tazobactam với probenecid là chất ức chế OAT1/OAT3 đã cho thấy kéo dài thời gian bán thải của tazobactam 71%.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

ZERBAXA đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 trên cIAI và cUTI đối chứng với thuốc so sánh, bao gồm tổng cộng 1015 bệnh nhân điều trị bằng ZERBAXA và 1032 bệnh nhân điều trị bằng thuốc so sánh (levofloxacin 750 mg/ngày trong thử nghiệm cUTI hoặc meropenem 1 g mỗi 8 giờ trong thử nghiệm cIAI) lên đến 14 ngày. Tuổi trung bình của các bệnh nhân được điều trị là 48-50 tuổi (từ 18-92 tuổi), theo nhóm điều trị và theo chỉ định. Ở cả hai chỉ

định, khoảng 25% đối tượng từ 65 tuổi trở lên. Hầu hết bệnh nhân (75%) tham gia vào thử nghiệm cUTI là nữ và 58% bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm cIAI là nam.

Bảng 4: Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 1% bệnh nhân hoặc nhiều hơn được điều trị bằng ZERBAXA trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 theo nhóm hệ cơ quan, thuật ngữ ưu tiên và chỉ định

Thuật ngữ ưu tiên	Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng		Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận-bể thận	
	ZERBAXA* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA* (N=533) n (%)	Levofloxacin (N=535) n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
Thiếu máu†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Tăng tiểu cầu	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Rối loạn tim				
Rung nhĩ	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Rối loạn tiêu hóa				
Đau bụng	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Táo bón	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Tiêu chảy	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Buồn nôn	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Nôn	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm truyền				
Phản ứng tại chỗ tiêm truyền‡	3 (0,6)	6 (1,2)	7 (1,3)	11 (2,1)
Sốt§	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Xét nghiệm				
Tăng ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Tăng AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Giảm kali máu¶	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Rối loạn hệ thần kinh				

Chóng mặt	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Nhức đầu	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Rối loạn tâm thần				
Lo âu	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Mất ngủ	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Rối loạn da và mô dưới da				
Ban [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Rối loạn mạch				
Hạ huyết áp	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

- * Liều ZERBAXA pha tiêm là 1,5 g tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ, được điều chỉnh để phù hợp với chức năng thận khi cần thiết. Trong thử nghiệm cIAI, ZERBAXA đã được dùng kết hợp với metronidazol.
- † Thiếu máu bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây: thiếu máu, giảm hemoglobin và thiếu máu do thiếu sắt.
- ‡ Phản ứng tại chỗ tiêm truyền bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây: ban đỏ tại chỗ tiêm truyền, phù tại chỗ tiêm truyền, cứng tại chỗ tiêm truyền, đau tại chỗ tiêm truyền, viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, ngứa tại chỗ tiêm truyền, huyết khối tại chỗ tiêm truyền, nhiễm khuẩn tại chỗ tiêm truyền, phát ban tại chỗ tiêm truyền.
- § Sốt bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây: sốt, tăng nhiệt độ cơ thể và tăng thân nhiệt.
- ¶ Giảm kali máu bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây: hạ kali máu và kali trong máu giảm.
- # Ban bao gồm các thuật ngữ ưu tiên sau đây: ban, ban toàn thân, ban dát sần, ban ngứa, ban dát và ban đỏ.

Ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 2% bệnh nhân (20/1015) dùng ZERBAXA và 1,9% bệnh nhân (20/1032) dùng thuốc so sánh.

Các tác dụng không mong muốn ít gặp hơn

Các tác dụng không mong muốn được đề cập sau đây đã được báo cáo ở các đối tượng được điều trị bằng ZERBAXA với tỷ lệ ít hơn 1%:

Rối loạn tim: nhịp tim nhanh, đau thắt ngực

Rối loạn tiêu hóa: viêm dạ dày, chướng bụng, khó tiêu, đầy hơi, liệt ruột

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: bệnh nấm Candida miệng-họng và nấm Candida âm hộ-âm đạo, nhiễm khuẩn đường tiết niệu do nấm, viêm đại tràng do *Clostridium difficile*

Xét nghiệm: tăng gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) trong huyết thanh, tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh, thử nghiệm Coombs dương tính

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, giảm magesi máu, giảm phosphat máu

Rối loạn hệ thần kinh: đột quỵ do thiếu máu cục bộ

Rối loạn thận và tiết niệu: suy giảm chức năng thận, suy thận

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: khó thở

Rối loạn da và mô dưới da: nổi mề đay

Rối loạn mạch: huyết khối tĩnh mạch

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, ngừng dùng ZERBAXA và tiến hành điều trị hỗ trợ chung. ZERBAXA có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Khoảng 66% ceftolozane, 56% tazobactam và 51% chất chuyển hóa M1 của tazobactam đã được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Hiện không có thông tin về việc sử dụng thẩm phân máu để điều trị quá liều.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân, các cephalosporin và penem khác, mã ATC: J01DI54.

Cơ chế tác dụng

Ceftolozane thuộc nhóm thuốc kháng sinh cephalosporin. Ceftolozane phát huy hoạt tính diệt khuẩn thông qua gắn kết với các protein gắn penicillin (PBP) quan trọng, dẫn đến ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn và sự chết của tế bào sau đó.

Tazobactam là một beta-lactam có liên quan về cấu trúc với penicillin. Tazobactam là chất ức chế nhiều beta-lactamase nhóm phân tử A, bao gồm các enzym CTX-M, SHV và TEM. Xem dưới đây.

Cơ chế đề kháng

Cơ chế đề kháng của vi khuẩn với ceftolozane/tazobactam bao gồm:

- i. Sản sinh beta-lactamase có thể thủy phân ceftolozane và không bị ức chế bởi tazobactam (xem dưới đây)

ii. Thay đổi protein gắn penicillin (PBP)

Tazobactam không ức chế tất cả các enzym nhóm A.

Ngoài ra tazobactam không ức chế các loại beta-lactamase sau đây:

- i. Enzym AmpC (được sản sinh bởi Enterobacteriaceae)
- ii. Carbapenemase dựa trên serine (ví dụ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC])
- iii. Metallo-beta-lactamase (ví dụ New Delhi metallo-beta-lactamase [NDM])
- iv. Beta-lactamase nhóm D theo Ambler (OXA-carbapenemase)

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Đối với ceftolozane, thời gian mà nồng độ ceftolozane trong huyết tương vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn gây nhiễm được chỉ ra là yếu tố dự báo hiệu quả tốt nhất trong các mô hình nhiễm khuẩn ở động vật.

Đối với tazobactam, chỉ số dược lực học (PD) liên quan tới hiệu quả được xác định là tỷ lệ phần trăm khoảng cách liều trong thời gian đó, nồng độ trong huyết tương của tazobactam vượt quá giá trị ngưỡng (% T > ngưỡng). Nồng độ ngưỡng cần thiết phụ thuộc vào vi khuẩn, số lượng và loại β -lactamase được tạo ra.

Phân tích nồng độ-đáp ứng trong các thử nghiệm pha 2 hỗ trợ liều ZERBAXA được khuyến cáo.

Điểm gãy thử nghiệm tính nhạy cảm

Điểm gãy nồng độ ức chế tối thiểu được xác định bởi Ủy ban châu Âu về Thử nghiệm tính nhạy cảm kháng khuẩn (EUCAST) như sau:

Tác nhân gây bệnh	Nồng độ ức chế tối thiểu (mg/l)	
	Nhạy cảm	Đề kháng
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

Hiệu quả lâm sàng đối với các tác nhân gây bệnh cụ thể:

Hiệu quả đã được chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng chống lại các tác nhân gây bệnh được liệt kê dưới mỗi chỉ định, các tác nhân này nhạy cảm với ZERBAXA *in vitro*:

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng

Vi khuẩn gram âm

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Vi khuẩn Gram dương

Streptococcus anginosus

Streptococcus constellatus

Streptococcus salivarius

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận-bể thận

Vi khuẩn gram âm

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Hiệu quả lâm sàng chưa được xác định chống lại các tác nhân gây bệnh sau đây mặc dù các nghiên cứu *in vitro* cho thấy chúng nhạy cảm với ZERBAXA khi không có cơ chế đề kháng mắc phải.

Vi khuẩn gram âm

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Serratia liquefaciens

Serratia marcescens

Dữ liệu *in vitro* cho thấy các loài sau đây không nhạy cảm với ceftolozane / tazobactam:

Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Điện sinh lý tim

Trong một nghiên cứu kỹ lưỡng về khoảng QTc (khoảng QT hiệu chỉnh, QT-corrected) phân nhóm ngẫu nhiên, đối chứng với chứng dương và đối chứng với giả dược, bắt chéo, 51 đối tượng khỏe mạnh dùng liều điều trị duy nhất ZERBAXA 1,5 gam (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) và một liều trên mức điều trị của ZERBAXA 4,5 gam (ceftolozane 3 g và tazobactam 1,5 g). ZERBAXA không có ảnh hưởng đáng kể nào được phát hiện trên nhịp tim, hình thái điện tâm đồ, PR, QRS, hoặc khoảng QT. Vì vậy, ZERBAXA không ảnh hưởng đến sự tái cực của tim.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Giới thiệu chung

Các thông số dược động học trung bình của ZERBAXA (ceftolozane và tazobactam) ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường sau khi truyền tĩnh mạch 1 giờ liều đơn và nhiều liều ZERBAXA 1,5 gam (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) mỗi 8 giờ được tóm tắt trong Bảng 5. Các thông số dược động học tương tự nhau giữa dùng liều đơn và nhiều liều.

Bảng 5: Các thông số dược động học trung bình (Hệ số biến thiên, CV %) của ZERBAXA (ceftolozane và tazobactam) trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch 1 giờ liều đơn và nhiều liều ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) mỗi 8 giờ ở người lớn khỏe mạnh.

Các thông số dược động học (PK)	ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) mỗi 8 giờ			
	Ceftolozane		Tazobactam	
	Ngày thứ nhất (n=9)*	Ngày thứ 10 (n=10)	Ngày thứ nhất (n=9)*	Ngày thứ 10 (n=10)
C_{max} (mcg/ml)	69,1 (11)	74,4 (14)	18,4 (16)	18 (8)
t_{max} (giờ) [†]	1,02 (1,01; 1,1)	1,07 (1; 1,1)	1,02 (0,99; 1,03)	1,01 (1; 1,1)
AUC (mcg·giờ/ml) [‡]	172 (14)	182 (15)	24,4 (18)	25 (15)
$t_{1/2}$ (giờ)	2,77 (30)	3,12 (22)	0,91 (26) [§]	1,03 (19)

* N = 9, một đối tượng có giá trị nằm ngoài được loại ra khỏi kết quả thống kê mô tả.

[†] Giá trị trung vị (tối thiểu, tối đa) được trình bày

[‡] AUC ngày thứ nhất = AUC_{last} và AUC ngày thứ 10 = AUC ở trạng thái ổn định ($AUC_{T,ss}$). AUC ở trạng thái ổn định hàng ngày được tính bằng cách nhân giá trị AUC ngày thứ 10 lên 3 lần (ví dụ 546 mcg·giờ/ml đối với ceftolozane và 75 mcg·giờ/ml đối với tazobactam).

[§] N = 8, một đối tượng bị loại ra khỏi thống kê mô tả vì hồ sơ nồng độ theo thời gian đã không thể hiện pha log-tuyến tính cuối cùng và không thể tính toán được $t_{1/2}$.

C_{max} và AUC của ceftolozane và tazobactam tăng tỷ lệ với liều dùng. Nồng độ ceftolozane và tazobactam trong huyết tương không tăng đáng kể sau khi truyền tĩnh mạch nhiều liều ZERBAXA lên đến 3 g (ceftolozane 2 g và tazobactam 1 g) mỗi 8 giờ cho đến 10 ngày ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Thời gian bán thải cuối cùng ($t_{1/2}$) của ceftolozane không phụ thuộc liều dùng.

Phân bố

Sự gắn kết của ceftolozane và tazobactam với protein huyết tương ở người tương ứng khoảng 16% đến 21% và 30%. Thể tích phân bố trung bình (hệ số biến thiên, CV%) ở trạng thái ổn định

của ZERBAXA ở nam giới người lớn khỏe mạnh ($n = 51$) sau một liều đơn tiêm tĩnh mạch ZERBAXA 1,5 g (ceftolozane 1 g và tazobactam 0,5 g) theo thứ tự là 13,5 lít (21%) và 18,2 lít (25%) đối với ceftolozane và tazobactam, tương tự như thể tích dịch ngoại bào.

Chuyển hóa

Ceftolozane được đào thải chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng thuốc ban đầu không đổi và đường như không chuyển hóa ở bất kỳ mức độ nào đáng kể. Vòng beta-lactam của tazobactam được thủy phân tạo thành chất chuyển hóa M1 của tazobactam không có hoạt tính dược lý.

Thải trừ

Ceftolozane/ tazobactam và chất chuyển hóa M1 của tazobactam được đào thải bởi thận. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn ceftolozane/tazobactam 1 g/0,5 g cho nam giới người lớn khỏe mạnh, hơn 95% ceftolozane được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng thuốc ban đầu không đổi. Hơn 80% tazobactam được bài tiết dưới dạng hợp chất ban đầu với lượng còn lại được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa M1 của tazobactam. Sau khi tiêm một liều đơn ZERBAXA, độ thanh thải thận của ceftolozane (3,41 - 6,69 lít/giờ) tương tự như độ thanh thải huyết tương (4,10 - 6,73 lít/giờ) và tương tự với tốc độ lọc của cầu thận đối với phần không gắn kết, cho thấy ceftolozane được thận đào thải bằng cách lọc qua cầu thận.

Thời gian bán thải cuối cùng trung bình của ceftolozane và tazobactam ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường theo thứ tự là khoảng 3 giờ và 1 giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ceftolozane/ tazobactam và chất chuyển hóa M1 của tazobactam được đào thải bởi thận.

Giá trị trung bình hình học của diện tích dưới đường cong (AUC) ở liều chuẩn hóa của ceftolozane tăng lên theo thứ tự là 1,26 lần, 2,5 lần và 5 lần ở các đối tượng suy thận nhẹ, trung bình và nặng so với các đối tượng khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Giá trị trung bình hình học của diện tích dưới đường cong (AUC) ở liều chuẩn của tazobactam tương ứng tăng lên khoảng 1,3 lần, 2 lần và 4 lần. Để duy trì nồng độ toàn thân tương tự như các đối tượng có chức năng thận bình thường, cần điều chỉnh liều [xem *Liều lượng và cách dùng*].

Ở các đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang được thẩm phân máu (HD), khoảng hai phần ba liều ceftolozane/tazobactam đã dùng được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Liều khuyến cáo ở các đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối đang được thẩm phân máu là một liều nạp duy nhất ZERBAXA 750 mg (ceftolozane 500 mg và tazobactam 250 mg), tiếp theo là một liều duy trì ZERBAXA 150 mg (ceftolozane 100 mg và tazobactam 50 mg) được dùng mỗi 8 giờ trong thời gian điều trị còn lại. Với thẩm phân máu, liều này nên được dùng ngay sau khi hoàn thành thẩm phân [xem *Liều lượng và cách dùng*].

Suy gan

Do ceftolozane/tazobactam không bị chuyển hóa qua gan, độ thanh thải toàn thân của ceftolozane/tazobactam không được dự kiến là sẽ bị ảnh hưởng bởi suy gan. Không cần điều chỉnh liều ZERBAXA ở các đối tượng suy gan [xem *Liều lượng và cách dùng*].

Người cao tuổi

Trong một phân tích dược động học quần thể về ceftolozane/tazobactam, không quan sát thấy xu hướng AUC có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến tuổi. Không khuyến cáo điều chỉnh liều ZERBAXA chỉ đơn thuần dựa trên tuổi.

Bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em chưa được xác định.

Giới tính

Trong một phân tích dược động học quần thể về ceftolozane/tazobactam, không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về AUC đối với ceftolozane (116 nam so với 70 nữ) và tazobactam (80 nam so với 50 nữ). Không khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên giới tính.

Chủng tộc

Trong một phân tích dược động học quần thể về ceftolozane/tazobactam, không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về AUC đối với ceftolozane/tazobactam ở người da trắng (n = 156) so với tất cả các chủng tộc khác kết hợp (n = 30). Không khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên chủng tộc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Lọ ZERBAXA được bảo quản trong tủ lạnh ở 2-8°C (36-46°F). Tránh ánh sáng.

Bảo quản các dung dịch đã pha

Sau khi pha với nước pha tiêm vô khuẩn hoặc natri clorid 0,9% pha tiêm, dung dịch ZERBAXA đã pha có thể được giữ trong 1 giờ trước khi chuyển sang và pha loãng trong một túi truyền thích hợp.

Sau khi pha loãng dung dịch với Natri clorid 0,9% hoặc Dextrose 5%, ZERBAXA ổn định trong 24 giờ khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi được bảo quản trong tủ lạnh ở 2-8°C (36-46°F).

Dung dịch ZERBAXA đã pha hoặc dung dịch tiêm truyền ZERBAXA đã pha không để đông đá.

HẠN DÙNG

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

Sản xuất sản phẩm trung gian ceftolozane bởi: ACS Dobfar S.p.A, V.LE Addetta, 2a/12 20067 Tribiano (MI), Italy (Ý).

Sản xuất và đóng gói cấp 1 bởi: Steri-Pharma, LLC, 429 S. West Street, Syracuse, New York 13202, USA (Mỹ).

Đóng gói cấp 2 và xuất xưởng bởi: Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, Route de Marsat- Riom, 63963 Clermont Ferrand Cedex 9, France (Pháp).



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

