

## 1. IME ZDRAVILA

Zavicefta 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ceftazidim pentahidrat, ki ustreza 2 g ceftazidima in natrijev avibaktamat, ki ustreza 0,5 g avibaktama.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 167,3 mg ceftazidima in 41,8 mg avibaktama (glejte poglavje 6.6).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Zavicefta vsebuje približno 146 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do rumen prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zavicefta je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece in več, za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletenih intraabdominalnih okužb (cIAI - *complicated intra-abdominal infection*),
- zapletenih okužb sečil (cUTI - *complicated urinary tract infection*), vključno s pielonefritisom,
- bolnišnične pljučnice (HAP - *hospital-acquired pneumonia*), vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja (VAP - *ventilator associated pneumonia*).

Zdravljenje odraslih bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katerokoli izmed zgoraj navedenih okužb ali pri kateri obstaja sum na tako povezavo.

Zdravilo Zavicefta je indicirano tudi za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece in več, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece in več, z omejenimi možnostmi zdravljenja je zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami z zdravilom Zavicefta priporočljivo uporabiti le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obvladovanjem infekcijskih bolezni (glejte poglavje 4.4).

## Odmerjanje

Odmerjanje pri odraslih z očistkom kreatinina (CrCL - creatinine clearance) > 50 ml/min

Preglednica 1 prikazuje priporočene intravenske odmerke za odrasle z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek za odrasle z ocenjenim CrCL > 50 ml/min<sup>1</sup>

Vrsta okužbe	Odmerek ceftazidima/avibaktama	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
cIAI <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	5-14 dni
cUTI, vključno s pielonefritisom <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	5-10 dni <sup>4</sup>
HAP/VAP <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	7-14 dni
Bakteriemija, ki je povezana ali domnevno povezana s katerokoli izmed zgoraj navedenih okužb	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na mesto okužbe.
Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	Odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CrCL ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo.

<sup>2</sup> Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

<sup>3</sup> Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni grampozitivni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji s protibakterijskim zdravilom, ki deluje proti takšnim patogenom.

<sup>4</sup> Celotno prikazano trajanje lahko vključuje intravensko uporabo zdravila Zavicefta, ki ji sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

<sup>5</sup> Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta za več kot 14 dni so zelo omejene.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Preglednica 2 prikazuje priporočene intravenske odmerke za pediatrične bolnike z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Preglednica 2: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike z ocenjenim CrCL<sup>1</sup> > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Vrsta okužbe	Starostna skupina	Odmerek ceftazidima/avibaktama <sup>7</sup>	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
cIAI <sup>2,3</sup>	od 6 mesecev do < 18 let	50 mg/kg/12,5 mg/kg <b>do največ</b> 2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	cIAI: 5-14 dni cUTI <sup>4</sup> : 5-14 dni HAP/VAP: 7-14 dni
ALI			na 8 ur	2 uri	
cUTI, vključno s pielonefritisom <sup>3</sup>	od 3 mesecev do	40 mg/kg/10 mg/kg	na 8 ur	2 uri	LTO: odvisno od
ALI			na 8 ur	2 uri	

Vrsta okužbe	Starostna skupina	Odmerek ceftazidima/avibaktama <sup>7</sup>	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
HAP/VAP <sup>3</sup>  ALI  Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (LTO - <i>limited treatment options</i> ) <sup>2,3</sup>	< 6 mesecev <sup>6</sup>				tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CrCL ocenjen s Schwartzovo formulo ob postelji.

<sup>2</sup> Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

<sup>3</sup> Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni grampozitivni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji s protibakterijskim zdravilom, ki deluje proti takšnim patogenom.

<sup>4</sup> Celotno prikazano trajanje zdravljenja lahko vključuje intravensko uporabo zdravila Zavicefta, ki ji sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

<sup>5</sup> Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta za več kot 14 dni so zelo omejene.

<sup>6</sup> Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev, so omejene (glejte poglavje 5.2).

<sup>7</sup> Ceflazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago okvaro ledvic (ocenjeni CrCL od > 50 do ≤ 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 3 prikazuje priporočene prilagoditve odmerka za odrasle z ocenjenim CrCL ≤ 50 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2):

#### *Odmerjanje pri odraslih s CrCL ≤ 50 ml/min*

Preglednica 3: Priporočeni odmerek za odrasle z ocenjenim CrCL<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min

Starostna skupina	Ocenjeni CrCL (ml/min)	Odmerek ceftazidima/avibaktama <sup>2,4</sup>	Pogostnost	Čas infundiranja
Odrasli	31-50	0,75 g/0,1875 g	na 8 ur	2 uri
	16-30		na 12 ur	
	6-15		na 24 ur	
	končna odpoved ledvic, vključno s hemodializo <sup>3</sup>		na 48 ur	

<sup>1</sup> CrCL ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo.

<sup>2</sup> Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

<sup>3</sup> Ceflazidim in avibaktam se odstranjujeta s hemodializo (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Na dan hemodialize je treba zdravilo Zavicefta uporabiti po dokončani hemodializi.

<sup>4</sup> Ceflazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje

temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

Preglednici 4 in 5 prikazujeta priporočene prilagoditve odmerka za pediatrične bolnike z ocenjenim  $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  glede na različne starostne skupine (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 2$  leti, s  $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$*

Preglednica 4: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike z ocenjenim  $CrCL^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Starostna skupina	Ocenjeni CrCL (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Odmerek ceftazidima/avibaktama <sup>2,4</sup>	Pogostnost	Čas infundiranja
Pediatrični bolniki, stari od 2 leti do < 18 let	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg <b>do največ</b> 1 g/0,25 g	na 8 ur	2 uri
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg <b>do največ</b> 0,75 g/0,1875 g	na 12 ur	
	6-15		na 24 ur	
	končna odpoved ledvic, vključno s hemodializo <sup>3</sup>		na 48 ur	

<sup>1</sup> CrCL ocenjen s Schwartzovo formulo ob postelji.

<sup>2</sup> Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim in avibaktam se odstranjujeta s hemodializo (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Na dan hemodialize je treba zdravilo Zavicefta uporabiti po dokončani hemodializi.

<sup>4</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

*Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih < 2 leti, s  $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$*

Preglednica 5: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike z ocenjenim  $CrCL^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Starostna skupina	Ocenjeni CrCL (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Odmerek ceftazidima/avibaktama <sup>2,3</sup>	Pogostnost	Čas infundiranja
Od 3 do < 6 mesecev	od 31 do 50	20 mg/kg/5 mg/kg	na 8 ur	2 uri
Od 6 mesecev do < 2 leti		25 mg/kg/6,25 mg/kg	na 8 ur	
Od 3 do < 6 mesecev	od 16 do 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	na 12 ur	
Od 6 mesecev do < 2 leti		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	na 12 ur	

<sup>1</sup> Izračunano s Schwartzovo formulo ob postelji.

<sup>2</sup> Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

Pri pediatričnih bolnikih, starih < 2 leti, s CrCL < 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko priporočili režim odmerjanja.

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Zavicefta pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 mesece, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zavicefta se daje v 120-minutni intravenski infuziji v ustreznem infuzijskem volumnu (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za katerikoli cefalosporinski antibiotik.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katerokoli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. na peniciline, monobaktame ali karbapeneme).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Možne so resne preobčutljivostne reakcije, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Zavicefta nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik anamnezo preobčutljivostne reakcije na ceftazidim, kakšen drug cefalosporin ali katerokoli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov. V primeru uporabe ceftazidima/avibaktama pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na peniciline, monobaktame ali karbapeneme, ki ni huda, je potrebna previdnost.

#### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Med zdravljenjem s ceftazidimom/avibaktamom je bila opisana driska zaradi *Clostridioides difficile*, ki je lahko blaga do smrtno nevarna. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo zdravila Zavicefta ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštevek pride prenehanje zdravljenja z zdravilom Zavicefta in uporaba specifičnih zdravil proti *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabljati.

#### Okvara ledvic

Ceftazidim in avibaktam se izločita skozi ledvice, zato je treba odmerek zmanjšati glede na stopnjo

okvare ledvic (glejte poglavje 4.2). Če bolnikom z okvaro ledvic niso zmanjšali odmerka ceftazidima, so med njegovo uporabo občasno poročali o nevroloških posledicah, med drugim o tremorju, mioklonusu, nekonvulzivnem epileptičnem statusu, konvulzijah, encefalopatiji in komi.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočljivo natančno spremljati ocenjeni očistek kreatinina. Nekaterim bolnikom se lahko očistek kreatinina, ocenjen iz serumskega kreatinina, hitro spremeni, zlasti zgodaj v poteku zdravljenja okužbe.

#### Nefrotoksičnost

Sočasno zdravljenje z velikimi odmerki cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov ali močnih diuretikov (npr. furosemda), lahko neugodno vpliva na delovanje ledvic.

#### Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (DAGT – *direct antiglobulin test* ali Coombsov test) in možno tveganje za hemolitično anemijo

Kombinacija ceftazidim/avibaktam lahko povzroči pozitiven izvid direktnega antiglobulinskega testa (DAGT ali Coombsovega testa). To lahko ovira navzkrižno testiranje krvi in/ali lahko povzroči farmakogeno imunsko hemolitično anemijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah je bila serokonverzija DAGT pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zavicefta, zelo pogosta (ocenjeni razpon serokonverzij v študijah 3. faze je bil od 3,2 do 20,8 % pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno negativen Coombsov test in vsaj še enega med spremljanjem), a pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem pojavil pozitiven DAGT, ni bilo dokazov o hemolizi. V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ni mogoče izključiti možnosti za hemolitično anemijo. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ali po njem pojavi anemija, je treba raziskati to možnost.

#### Omejitve kliničnih podatkov

Klinične študije učinkovitosti in varnosti zdravila Zavicefta so izvedli le pri cIAI, cUTI in HAP (vključno z VAP).

#### *Zapletene intraabdominalne okužbe pri odraslih*

V dveh študijah pri bolnikih s cIAI je bila najpogostejša diagnoza (približno 42 %) predrtje slepiča ali periapendikalni absces. Približno 87 % bolnikov je imelo oceno APACHE II  $\leq$  10 in 4 % so imeli izhodiščno bakteriemijo. Smrt se je pojavila pri 2,1 % (18/857) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zavicefta in metronidazol in pri 1,4 % (12/863) bolnikov, ki so prejeli meropenem.

V podskupini z izhodiščnim CrCL 30 do 50 ml/min se je smrt pojavila pri 16,7 % (9/54) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zavicefta in metronidazol in pri 6,8 % (4/59) bolnikov, ki so prejeli meropenem. Bolniki s CrCL 30 do 50 ml/min so prejeli nižji odmerek zdravila Zavicefta kot je trenutno priporočeno pri bolnikih v tej podskupini.

#### *Zapletene okužbe sečil pri odraslih*

V dve študiji bolnikov z zapletenimi okužbami sečil je bilo vključenih 381/1091 (34,9 %) bolnikov z zapletenimi okužbami sečil brez pielonefritisa in 710 (65,1 %) z akutnim pielonefritisom (populacija mMITT – *microbiological Modified Intention to Treat*). Bakteriemijo je izhodiščno imelo 81 bolnikov (7,4 %) z zapleteno okužbo sečil.

#### *Bolnišnična pljučnica (vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja) pri odraslih*

V študiji pri bolnikih z bolnišnično pljučnico je 280 od 808 bolnikov (34,7 %) imelo VAP in 40 od 808 bolnikov (5 %) bakteriemijo na začetku študije.

#### *Bolniki z omejenimi možnostmi zdravljenja*

Uporaba ceftazidim/avibaktama za okužbe z gramnegativnimi aerobnimi patogeni pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, temelji le na izkušnjah s samim ceftazidimom in na analizah farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja za kombinacijo ceftazidim/avibaktam (glejte poglavje 5.1).

### Spekter delovanja ceftazidima/avibaktama

Ceftazidim deluje le malo ali sploh nič proti večini grampozitivnih organizmov in anaerobov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti dodatna protibakterijska zdravila.

Inhibicijski spekter avibaktama vključuje več encimov, ki inaktivirajo ceftazidim; med takšnimi so betalaktamaze razreda A in betalaktamaze razreda C po Amblerju. Avibaktam ne zavira encimov razreda B (metalo-betalaktamaz) in ne more zavreti veliko encimov razreda D (glejte poglavje 5.1).

### Neobčutljivi organizmi

Dolgotrajna uporaba lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov (npr. enterokokov, gliv); to lahko zahteva prekinitve zdravljenja ali druge ustrezne ukrepe.

### Moteči vplivi na laboratorijske preiskave

Ceftazidim lahko vpliva na teste za odkrivanje glikozurije, ki temeljijo na metodah z redukcijo bakra (Benedictova reakcija, Fehlingova reakcija, Clinitest), kar lahko vodi do lažno pozitivnih rezultatov. Ceftazidim ne vpliva na encimske teste glikozurije.

### Prehrana z omejitvijo natrija

To zdravilo vsebuje približno 146 mg natrija na vialo, kar je enako 7,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni odmerek tega zdravila ustreza 22 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Zdravilo Zavicefta vsebuje veliko količino natrija. To je treba upoštevati v primeru uporabe zdravila Zavicefta pri bolnikih, ki so na dieti z omejeno količino natrija.

Zdravilo Zavicefta lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

### Pediatrična populacija

Obstaja lahko tveganje za preveliko odmerjanje, zlasti pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do manj kot 12 mesecev. Pri izračunu količine odmerka, ki ga bomo dali, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Avibaktam je *in vitro* substrat prenašalcev OAT1 in OAT3, ki lahko pripomoreta k njegovemu aktivnemu privzemu iz krvnega razdelka in s tem vplivata na njegovo izločanje. Probenecid (ki močno zavira OAT) *in vitro* zavre ta prevzem za 56 do 70 % in tako lahko spremeni izločanje avibaktama. Kliničnih študij medsebojnega delovanja avibaktama in probenecida niso izvedli, zato sočasna uporaba avibaktama in probenecida ni priporočljiva.

Avibaktam *in vitro* ni pomembno zavrl encimov citokroma P450. Avibaktam in ceftazidim v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* nista inducirala citokroma P450. Avibaktam in ceftazidim v klinično pomembnem razponu ne zavirata glavnih ledvičnih in jetrnih prenašalcev, zato velja, da je možnost za medsebojno delovanje preko teh mehanizmov majhna.

Klinični podatki so pokazali, da med ceftazidimom in avibaktamom ter med kombinacijo ceftazidim/avibaktam in metronidazol ni medsebojnih delovanj.

#### *Druge vrste medsebojnih delovanj*

Sočasno zdravljenje z velikimi odmerki cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov ali močnih diuretikov (npr. furosemda) lahko neugodno vpliva na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Kloramfenikol je *in vitro* antagonist ceftazidima in drugih cefalosporinov. Klinični pomen tega ni znan, a zaradi možnega antagonizma *in vivo* se je treba tej kombinaciji zdravil izogibati.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Študije ceftazidima na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Študije avibaktama na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja brez znakov teratogenosti (glejte poglavje 5.3).

Kombinacijo ceftazidima in avibaktama se sme med nosečnostjo uporabiti le, če morebitne koristi pretehtajo možno tveganje.

### Dojenje

Ceftazidim se v majhni količini izloča v materino mleko, za avibaktam pa ni znano, ali se izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja s kombinacijo ceftazidima in avibaktama, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Vplivi ceftazidima/avibaktama na plodnost pri človeku niso raziskani. Podatkov o študijah ceftazidima na živalih ni. Študije avibaktama na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Po uporabi zdravila Zavicefta se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

V sedmih kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze so z zdravilom Zavicefta zdravili 2.024 odraslih. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 5\%$  bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zavicefta, so bili pozitiven direktni Coombsov test, navzea in driska. Navzea in driska sta bili običajno blagi ali zmerni.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih ceftazidima samega in/ali ugotovljenih v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze z zdravilom Zavicefta. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so oblikovane na podlagi neželenih učinkov in/ali potencialno klinično pomembnih laboratorijskih nepravilnosti ter so opredeljene po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ )



Redki ( $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 6. Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza (vključno z vulvovaginalno kandidozo in oralno kandidozo)	kolitis zaradi <i>Clostridioides difficile</i> pseudomembranski kolitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pozitiven direktni Coombsov test	eozinofilija trombocitoza trombocitopenija	nevtropenija levkopenija limfocitoza		agranulocitoza hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja		glavobol omotica	parestezije		
Bolezni prebavil		driska bolečine v trebuhu navzea bruhanje	dizgevizija		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransferaza zvišana aspartat-aminotransferaza zvišana alkalna fosfataza v krvi zvišana gama-glutamilttransferaza zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi			zlatenica
Bolezni kože in podkožja		makulopapulozen izpuščaj urtikarija srbenje			toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
					eritem angioedem reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
Bolezni sečil			zvišanje kreatinina v krvi zvišanje sečnine v krvi akutna poškodba ledvic	tubulointersticijski nefritis	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		tromboza na mestu infundiranja flebitis na mestu infundiranja zvišana telesna temperatura			

### Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na podatkih o varnosti iz 2 preskušanj, v katerih je 61 bolnikov s cIAI (starih od 3 let do manj kot 18 let) in 67 bolnikov s cUTI (starih od 3 mesecev do manj kot 18 let) prejelo zdravilo Zavicefta. Na splošno je bil varnostni profil pri teh 128 pediatričnih bolnikih podoben kot pri odrasli populaciji s cIAI in cUTI.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje ceftazidima/avibaktama ima lahko zaradi ceftazidimske sestavine nevrološke posledice, vključno z encefalopatijo, konvulzijami in komo.

Koncentracijo ceftazidima v serumu je mogoče zmanjšati s hemodializo ali peritonealno dializo. Štiriurna hemodializa je odstranila 55 % odmerka avibaktama.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD52

#### Mehanizem delovanja

Ceftazidim z vezavo na penicilin vezavne proteine (PBP – *penicillin binding proteins*) zavre sintezo peptidoglikana bakterijske celične stene in tako povzroči lizo in odmrtnje bakterijske celice. Avibaktam je nebetalaktamski zaviralec betalaktamaze; deluje s tvorbo kovalentnega addukta z encimom, ki je stabilen pri hidrolizi. Zavre betalaktamaze razreda A in razreda C po Amblerju ter nekatere encime razreda D, vključno z betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*), karbapenemazami KPC in OXA-48 ter encimi AmpC. Avibaktam ne zavira encimov razreda B (metalo-betalaktamaz) in ne more zavreti veliko encimov razreda D.

#### Odpornost

Med mehanizme bakterijske odpornosti, ki bi potencialno lahko vplivali na ceftazidim/avibaktam, spadajo mutirani ali pridobljeni PBP, zmanjšanje permeabilnosti zunanje membrane za eno ali drugo učinkovino, aktivno izločanje ene ali druge učinkovine in betalaktamaze, ki so odporne proti zavrtju z avibaktamom in lahko hidrolizirajo ceftazidim.

#### Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili

*In vitro* študije kombinacij s ceftazidimom/avibaktamom in metronidazolom, tobramicinom, levofloksacinom, vankomicinom, linezolidom, kolistinom in tigeciklinom niso pokazale ne sinergije ne antagonizma.

#### Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC - *Minimum Inhibitory Concentration*), ki ju je za ceftazidim/avibaktam postavil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), sta:

Organizmi	Občutljivi	Rezistentni
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Ugotovljeno je, da protimikrobno delovanje ceftazidima proti specifičnim patogenom najboljše korelira z odstotkom časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ceftazidima/avibaktama (% fT > MIC ceftazidima/avibaktama). Za avibaktam je farmakokinetično-farmakodinamični indeks odstotek časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad pražno koncentracijo (% fT > C<sub>T</sub>).

## Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila v kliničnih študijah dokazana proti naslednjim patogenom, ki so bili *in vitro* občutljivi za ceftazidim/avibaktam.

### **Zapletene intraabdominalne okužbe**

Gramnegativni mikroorganizmi

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

### **Zapletene okužbe sečil**

Gramnegativni mikroorganizmi

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

### **Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja**

Gramnegativni mikroorganizmi

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Klinična učinkovitost ni ugotovljena proti naslednjim patogenom, ki so relevantni za odobrene indikacije, čeprav študije *in vitro* kažejo, da so občutljivi za ceftazidim/avibaktam, če ni pridobljenih mehanizmov odpornosti.

Gramnegativni mikroorganizmi

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*

Podatki *in vitro* kažejo, da za kombinacijo ceftazidim/avibaktam niso občutljive naslednje vrste:

- *Staphylococcus aureus* (tako občutljiv kot odporen na meticilin)
- Anaerobi
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

## Pediatrična populacija

Zdravilo Zavicefta so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 18 let, v 2 enojno slepih, randomiziranih, primerjalnih kliničnih študijah 2. faze, in sicer v eni pri bolnikih s cIAI in v eni pri bolnikih s cUTI. Primarni cilj obeh študij je bil oceniti varnost in prenašanje ceftazidima-avibaktama (z metronidazolom ali brez njega). Sekundarni cilji so vključevali oceno farmakokinetike

in učinkovitosti; učinkovitost je bila v obeh študijah opisni opazovani dogodek. Stopnja klinične ozdravitve v času preskusa ozdravitve (TOC – Test of Cure) (ITT) pri pediatričnih bolnikih s cIAI je bila 91,8 % (56/61) z zdravilom Zaficefta v primerjavi s 95,5 % (21/22) z meropenemom. Stopnja mikrobiološke eradikacije ob TOC (mikro-ITT) pri pediatričnih bolnikih s cUTI je bila 79,6 % (43/54) z zdravilom Zaficefta v primerjavi s 60,9 % (14/23) s cefepimom.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zavicefta za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje cIAI, cUTI, pljučnice in okužb z gramnegativnimi bakterijami (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

Vezava ceftazidima in avibaktama na človeške proteine je približno 10 % za ceftazidim in približno 8 % za avibaktam. Pri zdravih odraslih, ki so prejeli večkratne odmerke 2 g ceftazidima/0,5 g avibaktama, infundirane v 2 urah vsakih 8 ur, sta bila njuna volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 17 l (ceftazidim) in 22 l (avibaktam). Ceftazidim in avibaktam pri človeku prodirata v bronhialno epitelijsko tekočino v enaki meri in v njej dosežeta koncentracijo, ki znaša približno 30 % koncentracije v plazmi. Časovni potek koncentracij v epitelijski tekočini in plazmi je podoben.

Ceftazidim slabo prodira skozi intaktno krvno-možgansko pregrado. Če so meninge vnete, ceftazidim v cerebrospinalni tekočini doseže koncentracijo od 4 do 20 mg/l ali več. Prodiranje avibaktama skozi krvno-možgansko pregrado ni klinično raziskano, a je bila pri kuncih z vnetjem mening izpostavljenost ceftazidimu v cerebrospinalni tekočini 43 % AUC v plazmi, avibaktamu pa 38 % AUC v plazmi. Ceftazidim zlahka prehaja placento in se izloča v materino mleko.

### Biotransformacija

Ceftazidim se ne presnavlja. V preparatih človeških jeter (mikrosomi in hepatociti) niso opazili presnove avibaktama. Po uporabi [<sup>14</sup>C]-avibaktama je bil glavna z zdravilom povezana snov v človeški plazmi in urinu nespremenjeni avibaktam.

### Izločanje

Terminalni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) ceftazidima in avibaktama je po intravenski uporabi približno 2 uri. Ceftazidim se nespremenjen izloča v urin z glomerulno filtracijo; približno 80 do 90 % odmerka se v 24 urah pojavi v urinu. Avibaktam se nespremenjen izloča v urin z ledvičnim očistkom približno 158 ml/min; to kaže, da poleg glomerulne filtracije poteka aktivna tubulna sekrecija. Približno 97 % odmerka avibaktama se pojavi v urinu, 95 % v 12 urah. Manj kot 1 % ceftazidima se izloči z žolčem in manj kot 0,25 % avibaktama se izloči v blato.

### Linearnost/nelinearnost

Po enkratni intravenski uporabi sta tako farmakokinetika ceftazidima kot avibaktama v raziskanem razponu (od 0,05 g do 2 g) približno linearni. Pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic niso zabeležili opaznega kopičenja ceftazidima ali avibaktama po večkratnih intravenskih infuzijah 2 g ceftazidima/0,5 g avibaktama na 8 ur do 11 dni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Odstranjevanje ceftazidima in avibaktama je zmanjšano pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic. Povprečno se AUC avibaktama pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zviša 3,8-krat in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 7-krat, glejte poglavje 4.2.

### *Okvara jeter*

Blaga do zmerna okvara jeter ni vplivala na farmakokinetiko ceftazidima pri osebah, ki so 5 dni prejemale 2 g ceftazidima na 8 ur intravensko in niso imele okvarjenega delovanja ledvic. Farmakokinetika ceftazidima pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni ugotovljena. Farmakokinetika avibaktama pri bolnikih s katerokoli stopnjo okvare jeter ni raziskana.

Ker v jetrih ni pomembne presnove ceftazidima in avibaktama, ni pričakovati, da bi okvara jeter bistveno spremenila sistemski očistek enega ali drugega.

### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Pri starejših bolnikih so opazili zmanjšan očistek ceftazidima, ki je bil predvsem posledica starostnega zmanjšanja njegovega ledvičnega očistka. Po uporabi intravenskih bolusnih odmerkov 2 g ceftazidima na 12 ur pri bolnikih, starih 80 let ali več, je bil njegov povprečni eliminacijski razpolovni čas od 3,5 do 4 ure.

Po enkratnem intravensko uporabljenem odmerku 500 mg avibaktama v 30-minutni intravenski infuziji so imeli starejši bolniki daljši terminalni razpolovni čas avibaktama, kar je morda mogoče pripisati starostnemu zmanjšanju ledvičnega očistka.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko ceftazidima in avibaktama so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 18 let, z domnevno ali potrjeno okužbo po enkratnem odmerku ceftazidima 50 mg/kg in avibaktama 12,5 mg/kg pri bolnikih s telesno maso < 40 kg ali zdravila Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 grama in avibaktam 0,5 grama) pri bolnikih s telesno maso  $\geq 40$  kg. Plazemske koncentracije ceftazidima in avibaktama so bile podobne v vseh 4 starostnih kohortah v študiji (od 3 mesecev do < 2 leti, od 2 do < 6 let, od 6 do < 12 let in od 12 do < 18 let). Vrednosti  $AUC_{0-t}$  in  $C_{max}$  ceftazidima in avibaktama v 2 starejših kohortah (pediatrični bolniki, stari od 6 do < 18 let), pri katerih je bilo farmakokinetično vzorčenje obsežnejše, so bile podobne vrednostim, ki so jih opazili pri zdravih odraslih preskušancih z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli zdravilo Zavicefta 2 g/0,5 g. Podatke iz te študije in 2 pediatričnih študij 2. faze pri bolnikih s cIAI in cUTI so združili s FK podatki odraslih (študije 1. faze do 3. faze) za posodobitev populacijskega FK modela, ki so ga uporabili za izvedbo simulacij za oceno doseganja FK/FD ciljev. Rezultati teh simulacij so pokazali, da priporočeni režimi odmerjanja pri pediatričnih bolnikih s cIAI, cUTI in HAP/VAP, vključno s prilagajanjem odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, privedejo do sistemske izpostavljenosti in doseganja ciljnih FK/FD vrednosti, podobnih tistim pri odraslih pri odobrenem odmerku zdravila Zavicefta 2 g/0,5 g, danem v obdobju 2 ur vsakih 8 ur.

Izkušnje z uporabo ceftazidima v kombinaciji z avibaktamom pri pediatričnih skupinah, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev, so omejene. Priporočeni režimi odmerjanja temeljijo na simulacijah, ki so jih izvedli s končnimi populacijskimi FK modeli. Simulacije so dokazale, da priporočeni režimi odmerjanja privedejo do izpostavljenosti, ki so primerljive s tistimi pri drugih starostnih skupinah z > 90 % doseganjem FK/FD ciljev. Na podlagi podatkov iz zaključenih pediatričnih kliničnih preskušanj pri priporočenih režimih odmerjanja ni bilo dokazov o preveliki ali premajhni izpostavljenosti pri preskušancih, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev.

Poleg tega so podatki zelo omejeni tudi pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 2 leti, z okvarjenim delovanjem ledvic ( $CrCL \leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pri čemer ni podatkov iz zaključenih pediatričnih kliničnih preskušanj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Za izvedbo simulacij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so uporabili populacijske FK modele za ceftazidim in avibaktam.

### *Spol in rasa*

Spol in rasa nimata pomembnega vpliva na farmakokinetiko kombinacije ceftazidim/avibaktam.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Ceftazidim

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti s ceftazidimom niso izvedli.

#### Avibaktam

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z avibaktamom niso izvedli.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih samicah kuncev, ki so dobivale avibaktam v odmerkih 300 in 1000 mg/kg/dan, so ugotavljali z odmerkom povezano zmanjšanje povprečne telesne mase plodov in zapozneno osifikacijo; morda je bilo to povezano s toksičnostjo za samice-matere. Plazemska koncentracija ob NOAEL za mater in plod (100 mg/kg/dan) kaže zmerno do nizko mejo varnosti.

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na embrio-fetalni razvoj ali plodnost. Uporaba avibaktama med celotno brejostjo in obdobjem dojenja pri podganah ni vplivala na preživetje mladičev, njihovo rast ali razvoj, ugotovili pa so večjo pojavnost razširjenih ledvičnih mehov in sečevodov, a pri manj kot 10 % mladičev podgan, pri katerih je bila izpostavljenost  $\geq 1,5$ -kratniku terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karbonat (brezvodni)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost zdravila Zavicefta z drugimi zdravili ni bila dokazana. Zdravila Zavicefta ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo druga zdravila, in ga ne smemo fizično dodajati takšnim raztopinam.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Suhi prašek:

3 leta

#### Po rekonstituciji:

Rekonstituirano vialo je treba uporabiti takoj.

#### Po redčenju

#### *Infuzijske vrečke*

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C .

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 4 ure pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati zgoraj navedenih.

#### *Infuzijske brizge*

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani (od prvega preboda viala) do 6 ur pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 6 ur pri največ 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20-ml steklena viala (iz stekla tipa 1), zaprta z gumijastim (halobutilnim) zamaškom, aluminjsko zaporo in snemljivim pokrovčkom.

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 10 vialami.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Prašek je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, nastali koncentrat pa nato takoj razredčiti pred uporabo. Rekonstituirana raztopina je blede rumena in brez delcev.

Zdravilo Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinirano zdravilo; ena viala vsebuje 2 g ceftazidima in 0,5 g avibaktama v nespremenljivem razmerju 4 : 1. Priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba upoštevati standardne aseptične postopke. Odmerke lahko pripravimo v ustrezno veliki infuzijski vrečki ali infuzijski brizgi.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotni čas od začetka rekonstitucije do dokončanja priprave na intravensko infundiranje ne sme biti daljši od 30 minut.



Navodila za pripravo odmerkov za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI:

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 8-40 mg/ml. Pred začetkom teh korakov je treba opraviti vse izračune. **Za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev**, so na voljo tudi podrobni koraki za pripravo koncentracije 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov).

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
  - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
  - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
  - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje (končna koncentracija ceftazidima mora biti **8-40 mg/ml**):
  - a) Infuzijska vrečka: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko, ki vsebuje karkoli od naslednjega: 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata.
  - b) Infuzijska brizga: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).

Glejte preglednico 7 spodaj.

Preglednica 7: Priprava odmerkov zdravila Zavicefta za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI

Odmerek zdravila Zavicefta (ceftazidim) <sup>1</sup>	Količina za odvzem iz rekonstituirane viala	Končna količina po redčenju v infuzijski vrečki <sup>2</sup>	Končna količina v infuzijski brizgi
2 g	celotna vsebina (približno 12 ml)	od 50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	od 25 ml do 125 ml	od 25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	od 19 ml do 93 ml	od 19 ml do 50 ml
Vsi drugi odmerki	količina (ml), izračunana glede na potrebni odmerek: <b>odmerek (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima</b>	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske vrečke, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske brizge, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)

<sup>1</sup> Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

<sup>2</sup> Razredčite do končne koncentracije ceftazidima 8 mg/ml za stabilnost med uporabo do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C (tj. razredčite odmerek 2 g ceftazidima v 250 ml, odmerek 1 g ceftazidima v 125 ml, odmerek 0,75 g ceftazidima v 93 ml itd.). Vse druge koncentracije ceftazidima (od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) imajo stabilnost med uporabo do 4 ure pri največ 25 °C.

Priprava zdravila Zavicefta za uporabo pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 12 mesecev, v INFUZIJSKI BRIZGI:

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov). Pripravimo lahko tudi drugačne koncentracije, vendar mora biti končna koncentracija ceftazidima v razponu 8-40 mg/ml.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
  - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
  - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
  - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima **20 mg/ml**:
  - a) Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).
  - b) Potrdite izračunane vrednosti s pomočjo preglednic 8, 9 ali 10 spodaj. Prikazane vrednosti so približne, saj bo izračunane vrednosti morda treba zaokrožiti do najbližje oznake na ustrezno veliki brizgi. Upoštevajte, da preglednice NE vključujejo vseh odmerkov, ki jih je mogoče dobiti z izračunom, vendar jih lahko uporabite, da ocenite približno količino in tako preverite izračunano vrednost.

Preglednica 8: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev  50 mg/kg ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
Od 3 mesecev do < 6 mesecev  40 mg/kg ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

<sup>1</sup> Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Preglednica 9: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina od 31 do 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev  25 mg/kg	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8

<b>ceftazidima</b>	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
<b>Od 3 mesecev do &lt; 6 mesecev</b>  <b>20 mg/kg ceftazidima</b>	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

<sup>1</sup> Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Preglednica 10: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očištkom kreatinina od 16 do 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Telesna masa (kg)</b>	<b>Odmerek (mg ceftazidima)</b>	<b>Količina pripravljene raztopine za odvzem iz viala (ml)</b>	<b>Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)</b>
<b>Od 6 mesecev do 12 mesecev</b>  <b>18,75 mg/kg ceftazidima</b>	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
<b>Od 3 mesecev do &lt; 6 mesecev</b>  <b>15 mg/kg ceftazidima</b>	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

<sup>1</sup> Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irska

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1109/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. junij 2016

Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. april 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.