

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zavicefta 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа цефтазидим пентахидрат (*ceftazidime pentahydrate*), еквивалентен на 2 g цефтазидим, и авибактам натрий (*avibactam sodium*), еквивалентен на 0,5 g авибактам.

След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 167,3 mg цефтазидим и 41,8 mg авибактам (вж. точка 6.6).

Помощно вещество с известно действие:

Zavicefta съдържа приблизително 146 mg натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Бял до жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zavicefta е показан при възрастни и педиатрични пациенти от раждането за лечението на следните инфекции (вж. точка 4.4 и 5.1):

- усложнена интраабдоминална инфекция (уИАИ);
- усложнена инфекция на пикочните пътища (уИПП), включително пиелонефрит;
- вътреболнична пневмония (ВБП), включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация (ventilator associated pneumonia, VAP).

Лечение на възрастни пациенти с бактериемия, която се е появила или се подозира, че се е появила, във връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе.

Zavicefta е показан също и за лечение на инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми, при възрастни и педиатрични пациенти от раждането с ограничени възможности за лечение (вж. точка 4.2, 4.4 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се Zavicefta да се използва за лечение на инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми, при възрастни и педиатрични пациенти от раждането с ограничени възможности за лечение само след консултация с лекар с подходящ опит в лечението на инфекциозни заболявания (вж. точка 4.4).

Дозировка

Дозирание при възрастни с креатининов клирънс ($CrCl$) >50 ml/min

В Таблица 1 е показана препоръчителната интравенозна доза при възрастни с изчислен креатининов клирънс ($CrCl$) >50 ml/min (вж. точка 4.4 и 5.1).

Таблица 1: Препоръчителна интравенозна доза при възрастни с изчислен $CrCl >50$ ml/min¹

Вид на инфекцията	Доза на цефтазидим/авибактам	Честота	Време на инфузия	Продължителност на лечение
уИАИ ^{2,3}	2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	5-14 дни
уИПП, включително пиелонефрит ³	2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	5-10 дни ⁴
ВБП/VAP ³	2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	7-14 дни
Бактериемия, която е свързана или се подозира, че е свързана, с някоя от инфекциите по-горе	2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	Продължителността на лечението трябва да е в съответствие с мястото на инфекцията.
Инфекции, дължащи се на аеробни Грам- отрицателни микроорганизми, при пациенти с ограничени възможности за лечение ^{2,3}	2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	Зависи от тежестта на инфекцията, патогена(ите) и клиничните и бактериологичните резултати на пациента ⁵

¹ $CrCl$, изчислен по формулата на *Cockcroft-Gault*.

² Да се използва в комбинация с метронидазол, когато е известно или се подозира, че анаеробните патогени допринасят за инфекциозния процес.

³ Да се използва в комбинация с антибактериално средство, активно срещу Грам-положителни патогени, когато е известно или се подозира, че те допринасят за инфекциозния процес.

⁴ Показаната обща продължителност може да включва интравенозно приложение на Zavicefta, последвано от подходяща перорална терапия.

⁵ Има много ограничен опит с употребата на Zavicefta за повече от 14 дни.

Дозирание при педиатрични пациенти с креатининов клирънс ($CrCl$) > 50 ml/min/1,73 m²

В Таблица 2 са представени препоръчителните интравенозни дози за педиатрични пациенти с изчислен креатининов клирънс ($CrCl$) > 50 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.4 и 5.1).

Таблица 2: Препоръчителна доза при педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца с изчислен $\text{CrCl}^1 > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Вид инфекция	Възрастова група ⁸	Доза на цефтазидим/авибактам ⁷	Честота	Продължителност на инфузията	Продължителност на лечението
уИАИ ^{2,3} ИЛИ уИПП, включително пиелонефрит ³ ИЛИ ВБП/VAR ³ ИЛИ Инфекции, дължащи се на аеробни Грам- отрицателни микроорганизми, при пациенти с ограничени възможности за лечение (ОВЛ) ^{2,3}	6 месеца до <18 години	50 mg/kg/12,5 mg/kg до максимално 2 g/0,5 g	На всеки 8 часа	2 часа	уИАИ: 5 – 14 дни
			На всеки 8 часа	2 часа	уИПП ⁴ : 5 – 14 дни ВБП/VAR: 7 – 14 дни
	3 месеца до <6 месеца ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	На всеки 8 часа	2 часа	ОВЛ: Според тежестта на инфекцията, патогена(ите) и клиничния и бактериологичен прогрес на пациента ⁵

¹ CrCl, изчислен с използване на формулата на Schwartz при леглото на болния.

² Да се използва в комбинация с метронидазол, когато е известно или се подозира, че анаеробните патогени допринасят за инфекциозния процес.

³ Да се използва в комбинация с антибактериално средство, активно срещу Грам-положителни патогени, когато е известно или се подозира, че те допринасят за инфекциозния процес.

⁴ Показаната обща продължителност на лечението може да включва интравенозно приложение на Zavicefta, последвано от подходяща перорална терапия.

⁵ Има много ограничен опит с употребата на Zavicefta за повече от 14 дни.

⁶ Има много ограничен опит с употребата на Zavicefta при педиатрични пациенти на 3 месеца до <6 месеца (вж. точка 5.2).

⁷ Цефтазидим/авибактам е комбиниран продукт с фиксирани дози в съотношение 4:1, като препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим (вж. точка 6.6).

⁸ Проучваните педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 месеца са доносени (≥ 37 гестационни седмици).

Таблица 3: Препоръчителна доза при педиатрични пациенти на възраст под 3 месеца⁹

Вид инфекция	Възрастова група	Доза на цефтазидим/авибактам ⁵	Честота	Продължителност на инфузията	Продължителност на лечението
уИАИ ^{1,2}	Доносени новородени и кърмачета	>28 дни до <3 месеца	30 mg/kg/7,5 mg/kg	На всеки 8 часа	2 часа уИАИ: 5 – 14 дни

Вид инфекция	Възрастова група		Доза на цефтазидим/ авибактам ⁵	Честота	Продължителност на инфузията	Продължителност на лечението
ИЛИ уИПП, включително пиелонефрит ² ИЛИ ВБП/VAR ² ИЛИ Инфекции, дължащи се на аеробни Грам-отрицателни микроорганизми, при възрастни пациенти с ограничени възможности за лечение (ОВЛ) ^{1,2}		От раждането до ≤28 дни	20 mg/kg/5 mg/kg			уИПП ³ : 5 – 14 дни НАР/VAR: 7 – 14 дни
	Недоносени новородени и кърмачета ⁶	>44 седмици до <53 седмици ПМВ ⁷	30 mg/kg/7,5 mg/kg	На всеки 8 часа	2 часа	ОВЛ: Според тежестта на инфекцията, патогена(ите) и клиничния и бактериологичен прогрес при пациента ⁴
		31 седмици до ≤44 седмици ПМВ ⁷	20 mg/kg/5 mg/kg			
		26 седмици до <31 седмици ПМВ ^{7,8}	20 mg/kg/5 mg/kg	На всеки 12 часа	2 часа	

¹ Да се използва в комбинация с метронидазол, когато е известно или се подозира, че анаеробни патогени допринасят за инфекциозния процес.

² Да се използва в комбинация с антибактериално средство, активно срещу Грам-положителни патогени, когато е известно или се подозира, че те допринасят за инфекциозния процес.

³ Показаната обща продължителност на лечение може да включва интравенозно приложение на Zavicefta, последвано от подходяща перорална терапия.

⁴ Има много ограничен опит от употребата на Zavicefta за повече от 14 дни.

⁵ Цефтазидим/авибактам е комбиниран продукт с фиксирани дози в съотношение 4:1, като препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим (вж. точка 6.6).

⁶ Недоносеност се дефинира като <37 гестационни седмици.

⁷ Постменструална възраст

⁸ Препоръките за дозата при пациенти от 26 до <31 седмици ПМВ са базирани единствено на фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).

⁹ Пациенти със серумен креатинин на или под горната граница на нормата за възрастта

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

В Таблица 4 са показани препоръчителните корекции на дозата при възрастни с изчислен CrCl ≤50 ml/min (вж. точка 4.4 и 5.2).

Дозиране при възрастни с $CrCl \leq 50 \text{ ml/min}$

Таблица 4: Препоръчителни интравенозни дози при възрастни пациенти с изчислен $CrCl^1$ $\leq 50 \text{ ml/min}$

Възрастова група	Изчислен $CrCl$ (ml/min)	Доза на цефтазидим/авибактам ^{2,4}	Честота	Време на инфузия
Възрастни	31-50	1 g/0,25 g	На всеки 8 часа	2 часа
	16-30	0,75 g/0,1875 g	На всеки 12 часа	
	6-15		На всеки 24 часа	
	Терминален стадий на бъбречна болест, включително на хемодиализа ³		На всеки 48 часа	

¹ $CrCl$, изчислен по формулата на *Cockcroft-Gault*.

² Препоръките за дозиране се основават на фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).

³ Цефтазидим и авибактам се отстраняват чрез хемодиализа (вж. точка 4.9 и 5.2).

Прилагането на дозата Zavicefta в дните на хемодиализа трябва да се извършва след приключване на хемодиализата.

⁴ Цефтазидим/авибактам е комбиниран продукт с фиксирани дози в съотношение 4:1, като препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим (вж. точка 6.6).

В Таблица 5 и Таблица 6 са показани препоръчителните корекции на дозата при педиатрични пациенти с изчислен $CrCl \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ според различните възрастови групи (вж. точка 4.4 и 5.2).

Дозиране при педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години с $CrCl \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Таблица 5: Препоръчителна доза при педиатрични пациенти на възраст 2 години до <18 години с изчислен $CrCl^1 \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Възрастова група	Изчислен $CrCl$ (ml/min/1,73 m ²)	Доза на цефтазидим/авибактам ^{2,4}	Честота	Продължителност на инфузията
Педиатрични пациенти на възраст 2 години до <18 години	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg до максимално 1 g/0,25 g	На всеки 8 часа	2 часа
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg до максимално 0,75 g/0,1875 g	На всеки 12 часа	
	6-15		На всеки 24 часа	

Възрастова група	Изчислен CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Доза на цефтазидим/авибактам ^{2,4}	Честота	Продължителност на инфузията
	Терминален стадий на бъбречна болест, включително на хемодиализа ³		На всеки 48 часа	

¹ CrCl, изчислен с използване на формулата на Schwartz при леглото на болния.

² Препоръките за дозата са основани на фармакокинетичното моделиране (вж. точка 5.2).

³ Цефтазидим и авибактам се отстраняват чрез хемодиализа (вж. точка 4.9 и 5.2). Прилагането на Zavicefta в дните на хемодиализа трябва да се извършва след завършване на хемодиализата.

⁴ Цефтазидим/авибактам е комбиниран продукт с фиксирани дози в съотношение 4:1, като препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим (вж. точка 6.6).

Дозиране при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до <2 години с CrCl ≤50 ml/min/1,73 m²

Таблица 6: Препоръчителна доза при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до <2 години с изчислен CrCl¹ ≤50 ml/min/1,73 m²

Възрастова група ⁴	Изчислен CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Доза на цефтазидим/авибактам ^{2,3}	Честота	Продължителност на инфузията
6 месеца до <2 години	31 до 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	На всеки 8 часа	2 часа
3 месеца до <6 месеца		20 mg/kg/5 mg/kg	На всеки 8 часа	
6 месеца до <2 години	16 до 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	На всеки 12 часа	
3 месеца до <6 месеца		15 mg/kg/3,75 mg/kg	На всеки 12 часа	

¹ Изчислен с използване на формулата на Schwartz при леглото на болния

² Препоръките за дозата са основани на фармакокинетичното моделиране (вж. точка 5.2).

³ Цефтазидим/авибактам е комбиниран продукт с фиксирани дози в съотношение 4:1, като препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим (вж. точка 6.6).

⁴ Проучваните педиатрични пациенти на възраст от 3 до 12 месеца са доносени (≥37 гестационни седмици).

Има недостатъчно информация за даване на препоръки относно схема на прилагане при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до <2 години с CrCl <16 ml/min/1,73 m².

Има недостатъчно информация за даване на препоръка относно схема на прилагане при педиатрични пациенти на възраст от раждането до 3 месеца с признаци на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Zavicefta се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 120 минути в подходящ инфузионен обем (вж. точка 6.6).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към което и да е цефалоспориново антибактериално средство.

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към някой друг вид β -лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини, монобактами или карбапенеми).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Възможни са сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3 и 4.8). В случай на реакции на свръхчувствителност, лечението със Zavicefta трябва да се преустанови незабавно и трябва да се предприемат адекватни спешни мерки.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, които са прогресирали до синдром на Kounis (остър алергичен спазъм на коронарна артерия, който може да причини инфаркт на миокарда, вж. точка 4.8).

Преди започване на лечение, трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за реакции на свръхчувствителност към цефтазидим, към други цефалоспорини или към някой друг вид β -лактамно антибактериално средство. Необходимо е внимание, ако цефтазидим/авибактам се прилага при пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към пеницилини, монобактами или карбапенеми.

Във връзка с лечението с цефтазидим се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи или летални и са с неизвестна честота (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани относно признаците и симптомите, както и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции.

При поява на признаци и симптоми, показателни за такива реакции, Zavicefta трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът развие сериозна реакция, като SJS, TEN, DRESS или AGEP, при употребата на Zavicefta, при този пациент лечението никога не трябва да се започва отново.

Диария, свързана с *Clostridioides difficile*

При приложение на цефтазидим/авибактам се съобщава за диария, свързана с *Clostridioides difficile*, като тя може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария по време на или след приложението на Zavicefta (вж. точка 4.8). Трябва да се има предвид преустановяване на терапията със Zavicefta

и приложението на специфично лечение за *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Бъбречно увреждане

Цефтазидим и авибактам се елиминират през бъбреците, поради това, дозата трябва да се намали в съответствие със степента на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Понякога, при приложение на цефтазидим, се съобщават неврологични последици, включително тремор, миоклонус, неконвулсивен *status epilepticus*, конвулсия, енцефалопатия и кома, когато дозата не е понижена при пациенти с бъбречно увреждане.

При пациентите с бъбречно увреждане се препоръчва внимателно проследяване на изчисления креатининов клирънс. При някои пациенти, особено рано в хода на лечението на инфекцията, креатининовият клирънс, изчислен от серумния креатинин, може да се промени бързо.

Нефротоксичност

Съпътстващо лечение с високи дози цефалоспорины и нефротоксични лекарствени продукти, като аминогликозиди или мощни диуретици (напр. фуросемид), може неблагоприятно да засегне бъбречната функция.

Директен антиглобулинов тест (DAGT или тест на Coombs) сероконверсия и потенциален риск от хемолитична анемия.

Употребата на цефтазидим/авибактам може да позитивира директния антиглобулинов тест (DAGT или тест на Coombs), което може да повлияе на резултатите, получени от кръвен тест за съвместимост, и/или може да причини лекарство-индуцирана имунна хемолитична анемия (вж. точка 4.8). Въпреки че DAGT сероконверсия при пациентите, получаващи Zavicefta, е честа в клиничните проучвания (изчислените граници на сероконверсия при проучванията фаза 3 са 3,2% до 20,8% при пациентите с отрицателен тест на Coombs на изходно ниво и най-малко един контролен тест), няма данни за хемолиза при пациенти, които са развили положителен DAGT по време на лечението. Възможността от възникване на хемолитична анемия във връзка с лечение със Zavicefta, обаче, не може да се изключи. Пациентите, получили анемия по време на или след лечение със Zavicefta, трябва да се изследват за тази възможност.

Ограничения на клиничните данни

Проучванията за клинична ефикасност и безопасност на Zavicefta са провеждани само при уИАИ, уИПП и ВБП (включително VAP).

Усложнени интраабдоминални инфекции при възрастни

В две проучвания при пациенти с уИАИ най-честата диагноза (приблизително 42%) е перфорация на апендикса или периапендикуларен абсцес. Приблизително 87% от пациентите имат оценка на острите и хронични физиологични изменения II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) скор ≤ 10 , а 4% имат бактериемия на изходно ниво. Смърт настъпва при 2,1% (18/857) от пациентите, които получават Zavicefta и метронидазол, и при 1,4% (12/863) от пациентите, които получават меропенем.

В подгрупата със CrCl 30 до 50 ml/min на изходно ниво, смърт настъпва при 16,7% (9/54) от пациентите, които получават Zavicefta и метронидазол и 6,8% (4/59) от пациентите, които получават меропенем. Пациентите със CrCl 30 до 50 ml/min получават по-ниска доза Zavicefta от към момента препоръчителната доза за пациенти в тази подгрупа.

Усложнени инфекции на пикочните пътища при възрастни

В две проучвания при пациенти с уИПП, 381/1 091 (34,9%) от включените пациенти са с уИПП без пиелонефрит, докато 710 (65,1%) от включените са с остър пиелонефрит (mMITT популация). Общо 81 пациенти с уИПП (7,4%) имат бактериемия на изходно ниво.

Вътрешболнична пневмония (включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация) при възрастни

В едно проучване при пациенти с нозокомиална пневмония, 280/808 (34,7%) имат VAP, а 40/808 (5%) имат бактериемия на изходно ниво.

Пациенти с ограничени терапевтични възможности

Употребата на цефтазидим/авибактам за лечение на пациенти с инфекции, дължащи се на Грам-отрицателни аеробни патогени, които имат ограничени терапевтични възможности, се основава на опита със самостоятелното приложение на цефтазидим и на анализите на връзката фармакокинетика-фармакодинамика на цефтазидим/авибактам (вж. точка 5.1).

Спектър на действие на цефтазидим/авибактам

Цефтазидим има слаба активност или не притежава активност срещу повечето Грам-положителни микроорганизми и анаероби (вж. точка 4.2 и 5.1). Трябва да се използват допълнителни антибактериални средства, когато е известно или се подозира, че тези патогени допринасят за инфекциозния процес.

Инхибиторният спектър на авибактам включва много от ензимите, които инактивират цефтазидим, включително β -лактамази *Ambler* клас А и β -лактамази клас С. Авибактам не инхибира ензими клас В (метало- β -лактамази) и не може да инхибира много от ензимите клас D (вж. точка 5.1).

Нечувствителни микроорганизми

Продължителната употреба може да доведе до свръх растеж на нечувствителни микроорганизми (напр. ентерококи, гъбички), който може да наложи прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Влияние върху лабораторните тестове

Цефтазидим може да повлияе медно-редукционните методи (метод на *Benedict*, метод на *Fehling*, *Clinitest*) за откриване на глюкозурия, което води до лъжливо положителни резултати. Цефтазидим не повлиява ензимните тестове за глюкозурия.

Диета с контролиран прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 146 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 7,3% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Максималната дневна доза на този продукт съдържа натрий, еквивалентен на 22,2% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО. Zavicefta се счита с високо съдържание на натрий. Това трябва да се има предвид, когато Zavicefta се прилага при пациентите, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Zavicefta може да се разрежда с разтвори, съдържащи натрий (вж. точка 6.6) и това трябва да се вземе предвид във връзка с общото количество натрий от всички източници, които ще бъдат приложени на пациента.

Педиатрична популация

Съществува потенциален риск от предозиране, особено при педиатрични пациенти на възраст от раждането до по-малко от 12 месеца. Трябва да се обръща особено внимание при изчисляването на обема на приложение на дозата (вж. точка 4.9 и 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro авибактам е субстрат на OAT1 и OAT3 транспортери, което може да допринася за активното поемане на авибактам от кръвния компартимент и поради това повлиява неговата екскреция. Пробенецид (мощен инхибитор на OAT) инхибира това поемане с 56% до 70% *in vitro* и поради това има потенциал да промени елиминирането на авибактам. Тъй като не е провеждано проучване на клиничното взаимодействие на авибактам и пробенецид, едновременно приложение на авибактам с пробенецид не се препоръчва.

Авибактам не показва значимо инхибиране на ензимите на цитохром P450 *in vitro*. Авибактам и цефтазидим не показват индукция на цитохром P450 *in vitro* в клинично значими концентрации. Авибактам и цефтазидим не инхибират основните бъбречни или чернодробни транспортери в клинично значимите граници на експозиция, поради това се счита, че потенциалът за взаимодействие чрез тези механизми е нисък.

Клиничните данни показват, че няма взаимодействие между цефтазидим и авибактам, и между цефтазидим/авибактам и метронидазол.

Други видове взаимодействия

Едновременното лечение с високи дози цефалоспорини и нефротоксични лекарствени продукти, като аминогликозиди или мощни диуретици (напр. фуросемид), може да повлияе неблагоприятно бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Хлорамфеникол е антагонист *in vitro* на цефтазидим и други цефалоспорини. Клиничното значение на тази находка е неизвестно, но поради възможността за антагонизъм *in vivo*, тази лекарствена комбинация трябва да се избягва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията с цефтазидим при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Проучванията с авибактам при животни показват репродуктивна токсичност без данни за тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

Цефтазидим/авибактам трябва да се използват по време на бременност само ако потенциалната полза надхвърля възможния риск.

Кърмене

Цефтазидим се екскретира в кърмата в малки количества. Не е известно дали авибактам се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се реши дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да се въздържа от терапия с цефтазидим/авибактам, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на цефтазидим/авибактам върху фертилитета при човека не са проучени. Липсват данни относно проучвания при животни с цефтазидим. Проучванията с авибактам при животни не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Може да възникнат нежелани ефекти (напр. замаяване), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини след приложение на Zavicefta (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В седем клинични изпитвания фаза 2 и фаза 3, 2 024 възрастни са лекувани със Zavicefta. Най-честите нежелани реакции, възникващи при $\geq 5\%$ от пациентите, лекувани със Zavicefta, са положителен директен тест на *Coombs*, гадене и диария. Гаденето и диарията обикновено са леки или умерени по интензитета.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции се съобщават само с цефтазидим и/или са установени по време на клиничните изпитвания фаза 2 и фаза 3 със Zavicefta. Нежеланите реакции са класифицирани по честота и по системно-органен клас. Категориите по честота са получени от нежеланите реакции и/или потенциално клинично значимите лабораторни отклонения и са оценени в съответствие със следната условност:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 7: Честота на нежеланите реакции по системно-органен клас

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Кандидоза (включително вулвовагинална кандидоза и орална кандидоза)	Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> Псевдо-мембранозен колит		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Положителен директен тест на Coombs	Еозинофилия Тромбоцитоза Тромбоцитопения	Неутропения Левкопения Лимфоцитоза		Агранулоцитоза Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система					Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване	Парестезия		
Сърдечни нарушения					Синдром на Kounis ^a , *

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения		Диария Коремна болка Гадене Повръщане	Дисгеузия		
Хепато- билиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфе- раза Повишена аспартат аминотрансфе- раза Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишена гамаглутамил- трансфераза Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта			Жълтеница

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Макуло- папуларен обрив Уртикария Сърбеж			Токсична епидермална некролиза Синдром на <i>Stevens-Johnson</i> Еритема мултиформе Ангиоедем Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Повишен креатинин в кръвта Повишена урей в кръвта Остро бъбречно увреждане	Тубуло- интерстициален нефрит	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Тромбоза на мястото на инфузия Флебит на мястото на инфузия Пирексия			

* Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.

^a Остър коронарен синдром, свързан с алергична реакция.

Педиатрична популация

На възраст от раждането до по-малко от 3 месеца

Оценката на безопасността при новородени и деца на възраст под 3 месеца се базира на данните за безопасност от едно клинично изпитване, в което 46 пациенти (на възраст от раждането до под 3 месеца) получават Zavicefta. Като цяло нежеланите реакции, съобщени при тези 46 педиатрични пациенти, съответстват на известния профил на безопасност на Zavicefta при

популациите на по-възрастните пациенти (т.е. педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца и възрастни пациенти).

На възраст 3 месеца и по-големи

Оценката на безопасността при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца и по-големи е базирана на данни за безопасност от две изпитвания, при които 61 пациенти (на възраст от 3 години до под 18 години) с уИАИ и 67 пациенти с уИПП (на възраст от 3 месеца до под 18 години) получават Zavicefta. Като цяло профилът на безопасност при тези 128 педиатрични пациенти е сходен с този, наблюдаван в популацията на възрастни с уИАИ и уИПП.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането с цефтазидим/авибактам може да доведе до неврологични последици, включително енцефалопатия, конвулсии и кома, дължащи се на компонента цефтазидим.

Серумните нива на цефтазидим може да се понижат чрез хемодиализа или перитонеална диализа. По време на 4-часов период на хемодиализа, се отстранява 55% от дозата на авибактам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други бета-лактамни антибактериални средства, цефалоспорины от трето поколение, АТС код: J01DD52

Механизъм на действие

Цефтазидим инхибира синтеза на пептидогликан в бактериалната клетъчна стена след свързване с пеницилин-свързващите протеини (ПСП), което води до лизис на бактериалната клетка и смърт. Авибактам е не β -лактамна инхибитор на β -лактамазата, действащ чрез образуване на ковалентен аддукт с ензима, който е стабилен на хидролиза. Той инхибира β -лактамази и от *Ambler* клас А, и от клас С, както и някои ензими от клас D, включително β -лактамази с разширен спектър, КРС и ОХА-48 карбапенемази и AmpC ензими. Авибактам не инхибира ензими от клас В (метало- β -лактамази) и не може да инхибира много ензими от клас D.

Резистентност

Механизмите на бактериална резистентност, които потенциално биха могли да засегнат цефтазидим-авибактам, включват мутантни или придобити пеницилин-свързващи протеини, понижен пермеабилитет на външната мембрана за всяко от съединенията, активен ефлукс на всяко от съединенията и β -лактамазни ензими, рефрактерни към инхибиране от авибактам и способни да хидролизират цефтазидим.

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

Не е доказан синергизъм или антагонизъм при проучванията *in vitro* на лекарствените комбинации с цефтазидим/авибактам и метронидазол, тобрамицин, левофлоксацин, ванкомицин, линезолид, колистин и тигециклин.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Граничните стойности на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за цефтазидим/авибактам може да намерите на следния уебсайт:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Доказано е, че антимикробната активност на цефтазидим срещу специфични патогени най-добре корелира с процентното време на задържане на концентрацията на свободното лекарство над минималната инхибиторна концентрация на цефтазидим/авибактам в дозовия интервал (%fT > MIC на цефтазидим/авибактам). За авибактам индексът ФК-ФД е процентното време на концентрацията на свободното лекарство над праговата концентрация в дозовия интервал (%fT > C_T).

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

В клиничните проучвания е доказана ефикасност срещу следните патогени, които са чувствителни към цефтазидим-авибактам *in vitro*.

Усложнени интраабдоминални инфекции

Грам-отрицателни микроорганизми

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

Усложнени инфекции на пикочните пътища

Грам-отрицателни микроорганизми

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

Вътреболнична пневмония, включително пневмония, свързана с изкуствена белодробна вентилация

Грам-отрицателни микроорганизми

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

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, които са значими за одобрените показания, въпреки че *in vitro* проучванията показват, че те ще са чувствителни към цефтазидим/авибактам при липса на придобити механизми на резистентност.

Грам-отрицателни микроорганизми

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

Данни *in vitro* показват, че следните видове не са чувствителни към цефтазидим/авибактам:

- *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни и метицилин-резистентни)
- Анаероби
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Педиатрична популация

На възраст от раждането до по-малко от 3 месеца

Zavicefta е оценен при педиатрични пациенти на възраст от раждането до по-малко от 3 месеца в открито, нерандомизирано клинично проучване фаза 2a с 2 части (част А и Б) при пациенти с подозирани или потвърдени инфекции, причинени от Грам-отрицателни патогени. В част А се прилага единична доза за оценка на фармакокинетичния (ФК) профил (първична цел) и оценка на безопасността и поносимостта (вторична цел) на цефтазидим/авибактам. В част Б се използват многократни дози за оценка на безопасността и поносимостта (първична цел), докато ФК профил и ефикасността са вторични цели. Ефикасността е само описателна крайна точка. Честотата на клинично излекуване или клинично подобрене в част Б са 81,0% (17/21) при ТОС (ИТТ) и 75,0% (12/16) при ТОС (модифицирана-ИТТ). Честотата на микробиологична ерадикация или предполагаема ерадикация при ТОС (микро-ИТТ) е 80% (8/10).

На възраст 3 месеца и по-големи

Zavicefta е оценен при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до <18 години в две единично заслепени, рандомизирани, сравнителни клинични проучвания фаза 2 – едно при пациенти с уИАИ и едно при пациенти с уИПП. Първичната цел на всяко проучване е да се оцени безопасността и поносимостта на цефтазидим/авибактам (+/- метронидазол). Вторичните цели включват оценка на фармакокинетиката и ефикасността; ефикасността е описателна крайна точка при двете проучвания. Честотата на клинично излекуване при ТОС (ИТТ) е 91,8% (56/61) за Zavicefta в сравнение с 95,5% (21/22) за меропенем при педиатрични пациенти с уИАИ. Честотата на микробиологична ерадикация при ТОС (микро-ИТТ) е 79,6% (43/54) за Zavicefta в сравнение с 60,9% (14/23) за цефепим при педиатрични пациенти с уИПП.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Свързването и на цефтазидим, и на авибактам с човешките протеини е съответно приблизително 10% и 8%. Обемите на разпределение на цефтазидим и авибактам в стационарно състояние са съответно около 17 l и 22 l, при здрави възрастни след многократни дози от 2 g/0,5 g цефтазидим/авибактам, прилагани чрез инфузия в продължение на 2 часа на всеки 8 часа. И цефтазидим, и авибактам проникват в течността, покриваща бронхиалния епител при човека в еднаква степен с концентрации около 30% от тези в плазмата. Профилите концентрация-време са подобни при бронхиалния епител и плазмата.

Проникването на цефтазидим през интактна кръвно-мозъчна бариера е слабо. Когато менингите са възпалени, в ГМТ се достигат концентрации на цефтазидим от 4 до 20 mg/l или повече. Проникването на авибактам през кръвно-мозъчната бариера не е проучено клинично; при зайци с възпалени менинги обаче ГМТ експозиции на цефтазидим и авибактам са съответно 43% и 38% от плазмената AUC. Цефтазидим преминава лесно през плацентата и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Цефтазидим не се метаболизира. Не се наблюдава метаболизъм на авибактам в препарати от човешки черен дроб (микрозоми и хепатоцити). Непромененият авибактам е основният свързан с лекарството компонент в човешката плазма и в урината след приложение на с [¹⁴C]-авибактам.

Елиминиране

Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) и на цефтазидим, и на авибактам е около 2 часа след интравенозно приложение. Цефтазидим се екскретира непроменен в урината чрез гломерулна филтрация; приблизително 80-90% от дозата се открива в урината до 24 часа. Авибактам се екскретира непроменен в урината с бъбречен клирънс приблизително 158 ml/min, което показва активна тубулна секреция в допълнение към гломерулната филтрация. Приблизително 97% от дозата на авибактам се открива в урината, 95% до 12 часа. Под 1 % от цефтазидим се екскретира чрез жлъчката и под 0,25% от авибактам се екскретира във фекалиите.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката и на цефтазидим, и на авибактам е приблизително линейна в проучените дозов диапазон (0,5 g до 2 g за цефтазидим и 0,05 g до 2 g за авибактам) при еднократно интравенозно приложение. Не се наблюдава значително кумулиране на цефтазидим или авибактам след многократни интравенозни инфузии на 2 g/0,5 g цефтазидим/авибактам, прилагани на всеки 8 часа в продължение на до 11 дни при здрави възрастни с нормална бъбречна функция.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Елиминирането на цефтазидим и авибактам се понижава при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Средното повишение на AUC на авибактам е съответно 3,8 пъти и 7 пъти при лица с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Ако бъбречната функция не е увредена, лека до умерена степен на чернодробно увреждане не оказва ефект върху фармакокинетиката на цефтазидим при лица, на които са прилагани 2 g интравенозно на всеки 8 часа в продължение на 5 дни. Фармакокинетиката на цефтазидим при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е установена. Фармакокинетиката на авибактам при пациенти с всякаква степен на чернодробно увреждане не е проучена.

Тъй като цефтазидим и авибактам изглежда не претърпяват значим чернодробен метаболизъм, не се очаква системният клирънс на всяко активно вещество да бъде значително променен при чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст (≥65 години)

Понижен клирънс на цефтазидим е наблюдаван при пациенти в старческа възраст, което се дължи предимно на свързано с възрастта намаление на бъбречния клирънс на цефтазидим. Средният полуживот на елиминиране на цефтазидим варира от 3,5 до 4 часа след интравенозно болус приложение на 2 g на всеки 12 часа при пациенти в старческа възраст на 80 години или по-възрастни.

След еднократно интравенозно приложение на доза 500 mg авибактам под формата на 30-минутна интравенозна инфузия, при лицата в старческа възраст има по-бавен терминален полуживот на авибактам, което може да се отдаде на свързано с възрастта понижение на бъбречния клирънс.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на цефтазидим и авибактам е оценена при педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до <18 години с подозирани или потвърдени инфекции след единична доза цефтазидим 50 mg/kg и авибактам 12,5 mg/kg за пациенти с тегло <40 kg или Zavicefta 2 g/0,5 g (цефтазидим 2 грама и авибактам 0,5 грама) за пациенти с тегло ≥ 40 kg. Плазмените концентрации на цефтазидим и авибактам са сходни при всичките четири възрастови кохорти в проучването (3 месеца до <2 години, 2 до <6 години, 6 до <12 години и 12 до <18 години). Стойностите на AUC_{0-1} и C_{max} на цефтазидим и авибактам в двете по-възрастни кохорти (педиатрични пациенти от 6 до <18 години), при които има по-разширено вземане на проби за фармакокинетика, са сходни със стойностите, наблюдавани при здрави възрастни участници с нормална бъбречна функция, които получават Zavicefta 2 g/0,5 g. Данните от това проучване и двете педиатрични проучвания фаза 2 с УИАИ и УИПП са събрани с ФК данни от възрастни (фаза 1 до фаза 3) за актуализиране на популационния ФК модел, който е използван за симулиране на оценката на постигането на таргетни ФК/ФД параметри. Резултатите от тези симулации демонстрират, че препоръчителните схеми на дозиране при педиатрични пациенти с УИАИ, УИПП и ВБП/VAP включват корекции на дозата за пациентите с бъбречно увреждане, водещо до системна експозиция и постигнати стойности на таргетни ФК/ФД параметри, които са сходни с тези при възрастни при одобрената доза Zavicefta от 2 g/0,5 g, приложена в продължение на 2 часа, на всеки 8 часа.

Има ограничен опит с употребата на цефтазидим плюс авибактам в педиатричните групи от 3 месеца до <6 месеца. Препоръчителните схеми на дозиране се основават на симулации, проведени с използване на окончателни популационни ФК модели. Симулациите показват, че препоръчителните схеми на дозиране водят до сравними експозиции с другите възрастови групи с постигане на таргетни ФК/ФД параметри >90%. Въз основа на данните от завършените педиатрични клинични изпитвания при препоръчителните схеми на дозиране няма доказателства за твърде ниска или висока експозиция при участниците на възраст 3 месеца до <6 месеца.

В допълнение, има много ограничени данни при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до <2 години с увредена бъбречна функция ($CrCl \leq 50$ ml/min/1,73 m²), без данни при тежко бъбречно увреждане от завършените педиатрични клинични изпитвания. Популационни ФК модели за цефтазидим и авибактам са използвани за извършване на симулации при пациентите с увредена бъбречна функция.

Фармакокинетиката на цефтазидим и авибактам е оценена при 45 педиатрични пациенти на възраст от раждането до по-малко от 3 месеца с подозирани или потвърдени инфекции след единични или многократни дози цефтазидим 20 mg/kg и авибактам 5 mg/kg при пациенти на възраст от раждането до 28 дни (включително недоносени новородени) или цефтазидим 30 mg/kg и авибактам 7,5 mg/kg при пациенти на възраст от един месец до по-малко от 3 месеца. Плазмените концентрации на цефтазидим и авибактам са сходни в рамките на всички възрастови кохорти. Данните от това проучване са използвани за актуализиране на предходния популационен ФК модел и за симулации за оценка на постигането на таргетни ФК/ФД параметри. Тези симулации демонстрират, че препоръчителните схеми на прилагане за доносени (гестационна възраст [ГВ] ≥ 37 седмици), недоносени (ГВ от 26 седмици до <31 седмици и ГВ 31 до <37 седмици) и деца на възраст 28 дни до <3 месеца водят до системна експозиция и постигане на таргетни ФК/ФД параметри, които са сходни с тези при възрастни при одобрената доза Zavicefta 2 g/0,5 g на всеки 8 часа като 2-часова инфузия. Липсват данни при недоносени деца под 31 седмици ГВ от завършените педиатрични клинични

изпитвания и препоръките за дозата в тази възрастова група са базирани изключително на фармакокинетично моделиране.

Пол и раса

Фармакокинетиката на цефтазидим/авибактам не се повлиява значимо от пола или расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Цефтазидим

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност или генотоксичност. Проучвания за канцерогенност не са провеждани с цефтазидим.

Авибактам

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. Проучвания за канцерогенност не са провеждани с авибактам.

Репродуктивна токсичност

При бременни зайци, на които е прилаган авибактам в дози 300 и 1 000 mg/kg на ден, се наблюдава свързано с дозата по-ниско средно фетално тегло и забавена осификация, потенциално свързани с майчина токсичност. Нивата на експозиция в плазмата при NOAEL за майките и фетусите (100 mg/kg на ден) показват умерени до ниски граници на безопасност.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху ембрио-феталното развитие или фертилитета при плъхове. След приложение на авибактам на плъхове през цялата бременност и лактацията, няма ефект върху преживяемостта, растежа или развитието на малките, обаче има повишение на честотата на разширение на бъбречното легенче и уретерите, при по-малко от 10% от малките плъхчета, при майчини експозиции по-големи или равни на приблизително 1,5 пъти терапевтичните експозиции при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат (безводен)

6.2 Несъвместимости

Съвместимостта на Zavicefta с други лекарства не е установена. Zavicefta не трябва да се смесва или физически да се добавя към разтвори, съдържащи други лекарствени продукти.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Сух прах:

3 години

След реконституиране:

Флаконът с разтвореният прах трябва да се използва незабавно.

След разреждане:

Инфузионни сакове

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 (концентрация на цефтазидим 8 mg/ml), е доказана химична и физична стабилност при употреба (от първоначалното пробиване на флакона) до 12 часа при 2-8°C, последвано от до 4 часа при не повече от 25°C.

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 (концентрация на цефтазидим >8 mg/ml до 40 mg/ml), е доказана химична и физична стабилност при употреба (от първоначалното пробиване на флакона) до 4 часа при не повече от 25°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение до момента на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават горепосочените.

Инфузионни спринцовки

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 (концентрация на цефтазидим ≥8 mg/ml до 40 mg/ml), химическата и физическата стабилност по време на употреба (от първоначалното пробиване на флакона) са доказани за период до 6 часа при не повече от 25°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение след разтваряне до момента на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишава 6 часа при не повече от 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания и разреден лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 20 ml от стъкло (тип 1), затворен с гумена (халобутилова) запушалка и алуминиева обкатка с чупеща се капачка.

Лекарственият продукт се доставя в опаковки от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът трябва да се реконституира (разтвори) с вода за инжекции и полученият концентрат трябва след това да се разрежи непосредствено преди употребата. Реконституираният разтвор е бледо жълт и не съдържа твърди частици.

Zavicefta (цефтазидим/авибактам) е комбиниран продукт; всеки флакон съдържа 2 g цефтазидим и 0,5 g авибактам във фиксирано съотношение 4:1. Препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим.

При приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използват стандартни асептични техники. Дозите може да се приготвят в инфузионен сак или инфузионна спринцовка с подходящ размер.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Общият интервал от време между започването на разтварянето и завършването на подготовката на интравенозната инфузия не трябва да превишава 30 минути.

Указания за приготвяне на дози за възрастни и педиатрични пациенти в ИНФУЗИОНЕН САК или в ИНФУЗИОННА СПРИНЦОВКА

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация от 8-40 mg/ml цефтазидим. Всички изчисления трябва да бъдат завършени преди започване на тези стъпки.

- **За педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца** по-долу са предоставени подробни стъпки за приготвяне на **20 mg/ml концентрат** (достатъчен в повечето случаи).
- **За педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца** по-долу са предоставени подробни стъпки за приготвяне на **10 mg/ml концентрат** (достатъчен в повечето случаи).

1. Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml** цефтазидим):

- а) Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инъекции.
- б) Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
- в) Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).

2. Пригответе **крайния инфузионен разтвор** (крайната концентрация трябва да е **8-40 mg/ml** цефтазидим):

- а) Инфузионен сак: допълнително разрежете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ някой от следните: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор или рингер лактат разтвор.
- б) Инфузионна спринцовка: допълнително разрежете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор, комбиниран с достатъчен обем разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) в инфузионна спринцовка.

Вижте Таблица 8 по-долу.

Таблица 8: Приготвяне на дозите Zavicefta за възрастни и педиатрични пациенти в ИНФУЗИОНЕН САК или в ИНФУЗИОННА СПРИНЦОВКА

Доза Zavicefta (цефтазидим) ¹	Обем, който да се изтегли от реконсти- туирания флакон	Краен обем след разреждане в инфузионен сак ²	Краен обем в инфузионна спринцовка ³
2 g	Цялото съдържание (приблизително 12 ml)	50 ml до 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml до 125 ml	25 ml до 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml до 93 ml	19 ml до 50 ml
Всички други дозы	Обем (ml), изчислен на базата на необходимата доза: Доза (mg цефтазидим) ÷ 167,3 mg/ml цефтазидим	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузионния сак и предпочитаната крайна концентрация (трябва да е 8-40 mg/ml цефтазидим)	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузионната спринцовка и предпочитаната крайна концентрация (трябва да е 8-40 mg/ml цефтазидим)

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

² Разрежете до крайна концентрация на цефтазидим 8 mg/ml за стабилност при употреба до 12 часа при 2-8°C, последвано от до 4 часа при не повече от 25°C (т.е. разрежете доза 2 g цефтазидим в 250 ml, доза 1 g цефтазидим в 125 ml, доза 0,75 g цефтазидим в 93 ml и т.н.). Всички други концентрации на цефтазидим (>8 mg/ml до 40 mg/ml) са със стабилност при употреба до 4 часа при не повече от 25°C.

³ Разрежете до крайна концентрация на цефтазидим ≥8 mg/ml до 40 mg/ml със стабилност при употреба до 6 часа при не повече от 25°C.

Педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим (достатъчна в повечето случаи). Могат да бъдат приготвени алтернативни концентрации, но трябва да имат крайна концентрация в диапазона 8-40 mg/ml цефтазидим.

- Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml цефтазидим)**:
 - Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
 - Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).
- Пригответе **крайния инфузионен разтвор** до крайна концентрация **20 mg/ml** цефтазидим:
 - Разрежете допълнително реконституирания разтвор, като прехвърлите подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор, комбиниран с достатъчен обем разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) в инфузионна спринцовка.
 - Вижте Таблица 9, 10 или 11 по-долу за потвърждаване на изчисленията. Показаните стойности са приблизителни, тъй като може да е необходимо да бъдат закръглени до най-близкото деление на спринцовка с подходящ размер. Обърнете внимание, че таблиците НЕ включват всички възможни изчислени дози, но могат да се използват за изчисляване на приблизителния обем за проверка на изчислението.

Таблица 9: Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с креатининов клирънс (CrCl) >50 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 50 mg/kg цефтазидим	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
	12	600	3,6	27
3 месеца до <6 месеца 40 mg/kg цефтазидим	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

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Таблица 10: Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация от 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с CrCl 31 до 50 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 25 mg/kg цефтазидим	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 месеца до <6 месеца 20 mg/kg цефтазидим	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

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Таблица 11: Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с CrCl 16 до 30 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 18,75 mg/kg цефтазидим	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
3 месеца до <6 месеца 15 mg/kg цефтазидим	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

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на основния инфузионен разтвор с крайна концентрация 10 mg/ml цефтазидим, подходяща за прилагане на дози под 250 mg при педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца. Могат да бъдат приготвени алтернативни концентрации, но трябва да имат крайна концентрация в диапазона 8-40 mg/ml цефтазидим.

- Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml цефтазидим)**:
 - Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
 - Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).
- Пригответе **крайния основен инфузионен разтвор** до крайна концентрация **10 mg/ml** цефтазидим:
 - Разредете допълнително реконституирания разтвор, като прехвърлите 3 ml от реконституирания разтвор в инфузионен сак или спринцовка с 47 ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) за получаване на краен обем 50 ml.
 - Смесете старателно (напр. обърнете внимателно инфузионния сак или, като използвате конектор за спринцовка, внимателно въведете и изтеглете разтвора най-малко 5 пъти между 2 спринцовки).
 - Прехвърлете подходящ обем от основния разтвор цефтазидим **10 mg/ml** в спринцовка за инфузия. Вижте Таблица 12 по-долу за обема на основния разтвор, който да се прехвърли в инфузионната спринцовка за приложение. Показаните стойности са приблизителни, тъй като може да е необходимо да бъдат закръглени до най-близкото деление на спринцовка с подходящ размер.

Обърнете внимание, че таблиците НЕ включват всички възможни изчислени дози, но могат да се използват за изчисляване на приблизителния обем за проверка на изчислението.

Таблица 12: Дозирание на Zavicefta при педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца с използване на 50 ml основен разтвор Zavicefta (крайна концентрация 10 mg/ml цефтазидим), приготвен с 3 ml реконституиран разтвор, изтеглен от флакона и добавен към 47 ml разредител.

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем на основния разтвор 10 mg/ml (цефтазидим) за прилагане (ml)
Доносени кърмачета (≥37 гестационни седмици) от >28 дни до <3 месеца ИЛИ Недоносени кърмачета от >44 седмици до <53 седмици ПМВ 30 mg/kg цефтазидим	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
Доносени новородени (≥37 гестационни седмици) от раждането до ≤28 дни ИЛИ Недоносени новородени и кърмачета от 26 до ≤44 седмици ПМВ 20 mg/kg цефтазидим	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1109/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2016 г.

Дата на последно подновяване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ)
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

ACS Dobfar S.p.A.
Via A. Fleming 2
Verona 37135
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор
цефтазидим/авибактам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа цефтазидим пентахидрат, еквивалентен на 2 g цефтазидим и авибактам натрий, еквивалентен на 0,5 g авибактам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт има високо съдържание на натрий (вижте листовката за повече подробности).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за концентрат за инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.
Разредете преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1109/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g прах за концентрат
цефтазидим/авибактам
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

цефтазидим 2 g/авибактам 0,5 g

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zavicefta 2 g/0,5 g прах за концентрат за инфузионен разтвор цефтазидим/авибактам (ceftazidime/avibactam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Zavicefta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zavicefta
3. Как да използвате Zavicefta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zavicefta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zavicefta и за какво се използва

Какво представлява Zavicefta

Zavicefta е антибиотично лекарство, което съдържа две активни вещества - цефтазидим и авибактам.

- Цефтазидим принадлежи към групата антибиотици, наречени “цефалоспорины”. Той може да убива много видове бактерии.
- Авибактам е “инхибитор на бета-лактамазата”, който помага на цефтазидим да убива някои бактерии, които не може да убие самостоятелно.

За какво се използва Zavicefta

Zavicefta се използва при възрастни и педиатрични пациенти от раждането за лечение на:

- инфекции на стомаха и червата (корема);
- инфекции на пикочния мехур или бъбреците, наречени “инфекции на пикочните пътища”;
- инфекция на белите дробове, наречена “пневмония”;
- инфекции, причинени от бактерии, които други антибиотици може да не могат да убият.

Zavicefta се използва при възрастни за лечение на инфекция на кръвта, свързана с инфекции на корема, пикочните пътища или пневмония.

Как действа Zavicefta

Zavicefta действа, като убива някои видове бактерии, които могат да причинят сериозни инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zavicefta

Не използвайте Zavicefta, ако:

- сте алергични към цефтазидим, авибактам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);

- сте алергични към други цефалоспоринови антибиотици;
- някога сте имали тежка алергична реакция към други антибиотици, принадлежащи към групите на пеницилините или карбапенемите.

Не използвайте Zavicefta, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Zavicefta.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Zavicefta, ако:

- някога сте имали някаква алергична реакция (дори ако е само кожен обрив) към други антибиотици, принадлежащи към групите на пеницилините или карбапенемите.
- сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) във връзка с лечението с цефтазидим. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.
- имате бъбречни проблеми – Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза, за да се увери, че не приемате твърде много лекарство. Това може да предизвика симптоми като например припадъци (вж. точка **Ако сте използвали повече от необходимата доза Zavicefta**).

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Zavicefta.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите диария по време на лечението.

Други инфекции

Съществува неголяма вероятност да получите друга инфекция, причинена от други бактерии по време на или след лечение със Zavicefta. Тези инфекции включват млечница (гъбични инфекции на устата или половите органи).

Лабораторни тестове

Кажете на Вашия лекар, че приемате Zavicefta, ако ще правите някакви изследвания. Това е необходимо, защото може да получите отклонение в резултатите от тест, наречен “DAGT” или “Coombs”. С този тест се търсят антитела, които се борят срещу червените Ви кръвни клетки.

Zavicefta може също да повлияе резултатите от някои тестове за захар в урината. Кажете на лицето, което взема пробата, че Ви се прилага Zavicefta.

Други лекарства и Zavicefta

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Zavicefta, ако приемате някои от следните лекарства:

- антибиотик, наречен хлорамфеникол;
- вид антибиотик, наречен аминогликозид – като гентамицин, тобрамицин;
- таблетка за отводняване, наречена фуросемид;
- лекарство за подагра, наречено пробенецид.

Ако нещо от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар, преди да използвате Zavicefta.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Zavicefta може да Ви накара да се чувствате замаяни. Това може да се отрази на способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини.

Zavicefta съдържа натрий

Това лекарство съдържа приблизително 146 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това е еквивалентно на 7,3% от препоръчвания максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от 3 или повече флакона дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

3. Как да използвате Zavicefta

Zavicefta ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра.

Какво количество трябва да се използва

Препоръчителната доза за възрастен е един флакон (2 g цефтазидим и 0,5 g авибактам) на всеки 8 часа. Дозата за педиатрични пациенти от раждането ще бъде изчислена от лекаря на базата на теглото и възрастта на детето.

Прилага се капково във вена – това ще трае нормално около 2 часа.

Един курс на лечение обикновено продължава от 5 до 14 дни в зависимост от вида на инфекцията, която имате, и от това как се повлиявате от лечението.

Хора с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да намали дозата Ви. Това е необходимо, защото Zavicefta се отстранява от организма чрез бъбреците.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Zavicefta

Zavicefta ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, така че е малко вероятно да Ви се приложи погрешна доза. Ако обаче имате нежелани ефекти или мислите, че Ви е приложен твърде много Zavicefta, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако Ви е приложен твърде много Zavicefta това може да окаже влияние върху мозъка и да предизвика припадъци или кома.

Ако сте пропуснали да приемете Zavicefta

Ако мислите, че сте пропуснали доза, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции може да възникнат с това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции - може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- червеникави петна по тялото, които са подобни на мишени или кръгли, често с мехури в центъра, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, половите органи и очите. Тези сериозни кожни обриви може да са предшествани от повишена температура и

грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).

- обширен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (DRESS синдром или синдром на лекарствена свръхчувствителност).
- зачервен, люспест обширен обрив с подутина под кожата и мехури, придружен от повишена температура. Тези симптоми обикновено се появяват при започване на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустулоза).
- тежки алергични реакции – признаците включват внезапно подуване на устните, лицето, гърлото или езика, тежък обрив или други тежки кожни реакции, затруднение при преглъщане или дишане, или внезапна болка в гръдния кош (която може да бъде признак на синдром на Кунис). Тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.
- диария, която се влошава или не преминава, или изпражнения, които съдържат кръв или слуз – това може да се случи по време на или след спиране на лечението със Zavicefta. Ако това се случи, не приемайте лекарства, които спират или забавят движението на червата.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от сериозните нежелани реакции по-горе.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Отклонение в резултатите от тест, наречен “DAGT” или “Coombs”. С този тест се търсят антитела, които се борят срещу червените Ви кръвни клетки. Възможно е това да причини анемия (което ще ви накара да се чувствате уморени) и жълтеница (пожълтяване на кожата и очите).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гъбични инфекции, включително в устата и влагалището;
- промяна в броя на някои видове кръвни клетки (наречени “еозинофили” и “тромбоцити”) – доказва се чрез кръвни тестове;
- главоболие;
- чувство на замаяност;
- позиви за повръщане (гадене) или повръщане;
- стомашна болка;
- диария;
- повишаване на количеството на някои ензими, произвеждани в черния дроб – доказва се чрез кръвни тестове;
- изпъкнал сърбящ кожен обрив (“уртикария”);
- сърбеж;
- зачервяване, болка или подуване, когато Zavicefta се прилага във вена;
- повишена температура.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишение на броя на един вид кръвни клетки (наречени “лимфоцити”) – доказва се чрез кръвни тестове;
- понижени броя на някои видове кръвни клетки (наречени “левкоцити”) – доказва се чрез кръвни тестове;
- мравучкане или изтръпване;
- лош вкус в устата;
- повишение на нивото на някои видове вещества в кръвта Ви (наречени “креатинин” и “урея”). Те показват как работят Вашите бъбреци.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- оток на част от бъбреците, който предизвиква намаление на нормалната им функция.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- значително намаляване на вид бели кръвни клетки, използвани за борба с инфекция – доказва се чрез кръвни тестове;
- понижаване на броя на червените кръвни клетки (хемолитична анемия) – доказва се чрез кръвни тестове;
- тежка алергична реакция (вж. **Сериозни нежелани реакции**, по-горе);
- пожълтяване на бялото на очите или кожата;
- внезапно начало на тежък обрив или образуване на мехури или обелване на кожата, възможно придружени от повишена температура или ставна болка (това може да бъдат признаци на по-сериозни заболявания като токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, състояние, известно като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) или остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP));
- оток под кожата, особено на устните и около очите

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите ефекти, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zavicefta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zavicefta

- Активни вещества: цефтазидим и авибактам. Всеки флакон съдържа цефтазидим пентахидрат, еквивалентен на 2 g цефтазидим, и авибактам натрий, еквивалентен на 0,5 g авибактам.
- Друга съставка: натриев карбонат (безводен) (вижте точка 2 „Zavicefta съдържа натрий“).

Как изглежда Zavicefta и какво съдържа опаковката

Zavicefta е бял до жълт прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон. Наличен е в опаковки, съдържащи 10 флакона.

Притежател на разрешението за употреба
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ирландия

Производител
ACS Dobfar S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта (КХП), преди да го предпишете.

Съвместимостта на Zavicefta с други лекарства не е установена. Zavicefta не трябва да се смесва или физически да се добавя към разтвори, съдържащи други лекарствени продукти.

Прахът трябва да бъде реконституиран с вода за инжекции и полученият концентрат трябва след това да се разрежда непосредствено преди употреба. Реконституираният разтвор е бledoжълт разтвор и не съдържа частици.

Смесете внимателно, за да реконституирате, и проверете дали съдържанието се е разтворило напълно. Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици.

Инфузионни сакове

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 на КХП (концентрация на цефтазидим 8 mg/ml), е доказана химична и физична стабилност при употреба (от първоначалното пробиване на флакона) до 12 часа при 2-8°C, последвано от до 4 часа при не повече от 25°C.

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 на КХП (концентрация на цефтазидим >8 mg/ml до 40 mg/ml), е доказана химична и физична стабилност при употреба (от първоначалното пробиване на флакона) до 4 часа при не повече от 25°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение до момента на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават горепосочените.

Инфузионни спринцовки

Ако интравенозният разтвор е приготвен с разредителите, изброени в точка 6.6 на КХП (концентрация на цефтазидим $\geq$ 8 mg/ml до 40 mg/ml), химичната и физичната стабилност по време на употреба (от първоначалното пробиване на флакона) са доказани за период до 6 часа при не повече от 25°C.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение след разтваряне до момента на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишава 6 часа при не повече от 25°C.

Zavicefta (цефтазидим/авибактам) е комбиниран продукт; всеки флакон съдържа 2 g цефтазидим и 0,5 g авибактам във фиксирано съотношение 4:1. Препоръките за дозиране са базирани само на компонента цефтазидим.

За приготвянето и приложението на разтвора трябва да се използват стандартни асептични техники. Дозите може да се приготвят в инфузионен сак или инфузионна спринцовка с подходящ размер.

Полученият разтвор трябва да се приложи в продължение на 120 минути.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Общият интервал от време между започването на разтварянето и завършването на подготовката на интравенозната инфузия не трябва да превишава 30 минути.

Указания за приготвяне на дози за възрастни и педиатрични пациенти в ИНФУЗИОНЕН САК или в ИНФУЗИОННА СПРИНЦОВКА

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация от 8-40 mg/ml цефтазидим. Всички изчисления трябва да бъдат завършени преди започване на тези стъпки.

- **За педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца** по-долу са предоставени подробни стъпки за приготвяне на **20 mg/ml концентрат** (достатъчен в повечето случаи).
 - **За педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца** по-долу са предоставени подробни стъпки за приготвяне на **10 mg/ml концентрация** (достатъчен в повечето случаи).
1. Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml цефтазидим)**:
 - а) Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - б) Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
 - в) Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).
 2. Пригответе **крайния инфузионен разтвор** (крайната концентрация трябва да е **8-40 mg/ml** цефтазидим):
 - а) Инфузионен сак: допълнително разреждете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор в инфузионен сак, съдържащ някой от следните: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор или лактиран рингеров разтвор. Вижте таблицата по-долу.
 - б) Инфузионна спринцовка: допълнително разреждете реконституирания разтвор чрез прехвърляне на подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор, комбиниран с достатъчен обем разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) в инфузионна спринцовка.

Вижте таблицата по-долу.

Приготвяне на дозите Zavicefta за възрастни и педиатрични пациенти в ИНФУЗИОНЕН САК или в ИНФУЗИОННА СПРИНЦОВКА

Доза Zavicefta (цефтазидим) ¹	Обем, който да се изтегли от реконституирания флакон	Краен обем след разреждане в инфузионен сак ²	Краен обем в инфузионна спринцовка ³
2 g	Цялото съдържание (приблизително 12 ml)	50 ml до 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml до 125 ml	25 ml до 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml до 93 ml	19 ml до 50 ml
Всички други дози	Обем (ml), изчислен на базата на необходимата доза:	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузиония сак и предпочитаната крайна концентрация	Обемът (ml) ще варира въз основа на наличния размер на инфузионната спринцовка и

	Доза (mg цефтазидим) ÷ 167,3 mg/ml цефтазидим	(трябва да е 8-40 mg/ml цефтазидим)	предпочитаната крайна концентрация (трябва да е 8-40 mg/ml цефтазидим)
--	--	--	---

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

² Разредете до крайна концентрация на цефтазидим от 8 mg/ml за стабилност при употреба до 12 часа при 2-8°C, последвано от до 4 часа при не повече от 25°C (т.е. разредете доза 2 g цефтазидим в 250 ml, доза 1 g цефтазидим в 125 ml, доза 0,75 g цефтазидим в 93 ml и т.н.). Всички други концентрации на цефтазидим (>8 mg/ml до 40 mg/ml) са със стабилност при употреба до 4 часа при не повече от 25°C.

³ Разредете до крайна концентрация на цефтазидим ≥ 8 mg/ml до 40 mg/ml със стабилност при употреба до 6 часа при не повече от 25°C.

Педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на инфузионен разтвор с крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим (достатъчна в повечето случаи). Могат да бъдат приготвени алтернативни концентрации, но трябва да имат крайна концентрация в диапазона 8-40 mg/ml цефтазидим.

- Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml цефтазидим)**:
 - Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
 - Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).
- Пригответе **крайния инфузионен разтвор** до крайна концентрация **20 mg/ml** цефтазидим:
 - Разредете допълнително реконституирания разтвор, като прехвърлите подходящо изчислен обем от реконституирания разтвор, комбиниран с достатъчен обем разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) в инфузионна спринцовка.
 - Вижте таблиците по-долу за потвърждаване на изчисленията. Показаните стойности са приблизителни, тъй като може да е необходимо да бъдат закръглени до най-близкото деление на спринцовка с подходящ размер. Обърнете внимание, че таблиците НЕ включват всички възможни изчислени дози, но могат да се използват за изчисляване на приблизителния обем за проверка на изчислението.

Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с креатининов клирънс (CrCl) >50 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 50 mg/kg цефтазидим	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
	12	600	3,6	27
3 месеца до < 6 месеца	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
40 mg/kg цефтазидим	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

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с CrCl 31 до 50 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 25 mg/kg цефтазидим	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 месеца до <6 месеца 20 mg/kg цефтазидим	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

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Приготвяне на Zavicefta (крайна концентрация 20 mg/ml цефтазидим) при педиатрични пациенти на възраст 3 до 12 месеца с CrCl 16 до 30 ml/min/1,73 m²

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
6 месеца до 12 месеца 18,75 mg/kg цефтазидим	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
3 месеца до <6 месеца	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем от реконституирания разтвор, който да се изтегли от флакона (ml)	Обем от разредителя, който да се добави за смесване (ml)
15 mg/kg цефтазидим	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ На базата само на компонента цефтазидим.

Педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца

ЗАБЕЛЕЖКА: Следната процедура описва стъпките за приготвяне на основния инфузионен разтвор с крайна концентрация 10 mg/ml цефтазидим, подходяща за прилагане на дози под 250 mg при педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца. Могат да бъдат приготвени алтернативни концентрации, но трябва да имат крайна концентрация в диапазона от 8-40 mg/ml цефтазидим.

- Пригответе **реконституирания разтвор (167,3 mg/ml цефтазидим)**:
 - Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml стерилна вода за инжекции.
 - Изтеглете иглата и разклатете флакона, за да се получи бистър разтвор.
 - Въведете игла за отстраняване на въздуха през запушалката на флакона, **след като** продуктът се разтвори, за да намалите вътрешното налягане (това е важно за запазване на стерилността на продукта).
- Пригответе **крайния основен инфузионен разтвор** до крайна концентрация **10 mg/ml** цефтазидим:
 - Разредете допълнително реконституирания разтвор, като прехвърлите 3 ml от реконституирания разтвор в инфузионен сак или спринцовка с 47 ml разредител (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор) за получаване на краен обем 50 ml.
 - Смесете старателно (напр. обърнете внимателно инфузионния сак или, като използвате конектор за спринцовка, внимателно въведете и изтеглете разтвора най-малко 5 пъти между 2 спринцовки).
 - Прехвърлете подходящ обем от основния разтвор цефтазидим **10 mg/ml** в спринцовка за инфузия. Вижте таблицата по-долу за обема на основния разтвор, който да се прехвърли в инфузионната спринцовка за приложение. Показаните стойности са приблизителни, тъй като може да е необходимо да бъдат закръглени до най-близкото деление на спринцовка с подходящ размер.
Обърнете внимание, че таблиците НЕ включват всички възможни изчислени дози, но могат да се използват за изчисляване на приблизителния обем за проверка на изчислението.

Дозиране на Zavicefta при педиатрични пациенти на възраст от раждането (включително недоносени) до <3 месеца с използване на 50 ml основен разтвор Zavicefta (крайна концентрация 10 mg/ml цефтазидим), приготвен с 3 ml реконституиран разтвор, изтеглен от флакона и добавен към 47 ml разредител.

Възраст и доза на Zavicefta (mg/kg) ¹	Тегло (kg)	Доза (mg цефтазидим)	Обем на основния разтвор 10 mg/ml (цефтазидим) за прилагане (ml)
Доносени кърмачета (≥37 гестационни)	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12

седмици) от >28 дни до <3 месеца ИЛИ Недоносени кърмачета от >44 седмици до <53 седмици ПМВ 30 mg/kg цефтазидим	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Доносени новородени (≥37 гестационни седмици) от раждането до ≤28 дни ИЛИ Недоносени новородени и кърмачета от 26 до ≤44 седмици ПМВ 20 mg/kg цефтазидим	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ На базата само на компонента цефтазидим.