

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder ceftazidimpentahydrat svarende til 2 g ceftazidim og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 167,3 mg ceftazidim og 41,8 mg avibactam (se pkt. 6.6).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Zavicefta indeholder ca. 146 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zavicefta er indiceret til voksne og pædiatriske patienter fra fødslen til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komliceret intra-abdominal infektion (cIAI)
- Komliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefritis
- Nosokomial pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP)

Behandling af voksne patienter med bakteræmi, der er opstået i forbindelse med, eller formodes at være opstået i forbindelse med, infektionerne angivet ovenfor.

Zavicefta er også indiceret til behandling af infektioner forårsaget af aerobe gramnegative mikroorganismer hos voksne og pædiatriske patienter fra fødslen med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Det anbefales, at Zavicefta kun anvendes til behandling af infektioner forårsaget af aerobe Gram-negative mikroorganismer hos voksne og pædiatriske patienter fra fødslen med begrænsede behandlingsmuligheder efter rådføring med en læge med passende erfaring i håndtering af infektionssygdomme (se pkt. 4.4).

Dosering

Dosering til voksne med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabel 1 viser den anbefalede intravenøse dosis til voksne med estimeret kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 1 Anbefalet dosis til voksne med estimeret CrCl > 50 ml/min¹

Infektionstype	Dosis ceftazidim/avibactam	Hyppighed	Infusions- tid	Behandlings- varighed
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-14 dage
cUTI, herunder pyelonefritis ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-10 dage ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	7-14 dage
Bakteriæmi forbundet med eller formodet at være forbundet med ovenstående infektioner	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Behandlingsvarigheden bør bestemmes efter infektionsstedet.
Infektioner forårsaget af aerobe Gram-negative mikroorganismer hos patienter med begrænsede behandlings- muligheder ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Bestemmes efter sværhedsgraden af infektionen, patogenet/patogenerne og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt ⁵

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

³ Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod Gram-positive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

⁴ Den viste samlede behandlingsvarighed kan omfatte intravenøs Zavicefta efterfulgt af passende oral behandling.

⁵ Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta i mere end 14 dage.

Dosering til pædiatriske patienter med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 2 viser den anbefalede intravenøse dosis til pædiatriske patienter med estimeret kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 2: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder med estimeret CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Infektionstype	Alders-gruppe ⁸	Dosis ceftazidim/ avibactam ⁷	Hyppig hed	Infusion stid	Behandlings- varighed
cIAI ^{2,3} ELLER cUTI, herunder pyelonefritis ³ ELLER HAP/VAP ³ ELLER Infektioner forårsaget af aerobe Gram- negative mikroorganismer hos patienter med begrænsede behandlingsmulig heder (LTO) ^{2,3}	6 måneder til < 18 år	50 mg/kg/12, 5 mg/kg til maksimalt 2 g/0,5 g	Hver 8. time Hver 8. time	2 timer 2 timer	cIAI: 5 – 14 dage cUTI ⁴ : 5 – 14 dage HAP/VAP: 7 – 14 dage
	3 måneder til < 6 måneder ⁶	40 mg/kg/ 10 mg/kg	Hver 8. time	2 timer	LTO: Bestemmes efter sværhedsgraden af infektionen, patogenet/ patogenerne og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt ⁵

¹ CrCl estimeres ved hjælp af Schwartz' formel.

² Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

³ Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod Gram-positive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

⁴ Den viste samlede behandlingsvarighed kan omfatte intravenøs Zavicefta efterfulgt af passende oral behandling.

⁵ Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta i mere end 14 dage.

⁶ Der er begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta til pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 6 måneder (se pkt. 5.2).

⁷ Cefazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

⁸ De undersøgte pædiatriske patienter, som var i alderen 3 til 12 måneder, var fuldbårne (gestationsalder ≥ 37 uger).

Tabel 3: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter i alderen under 3 måneder⁹

Infektionstype	Aldersgruppe		Dosis ceftazidim/ avibactam⁵	Hyppighed	Infusions- tid	Behandlings- varighed	
cIAI ^{1,2} ELLER cUTI, herunder pyelonefritis ² ELLER HAP/VAP ² ELLER Infektioner forårsaget af aerobe Gram- negative mikro- organismer hos patienter med begrænsede behandlings- muligheder (LTO) ^{1,2}	Fuldbårne nyfødte og spædbørn	> 28 dage til < 3 mdr.	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Hver 8. time	2 timer	cIAI: 5 – 14 dage cUTI ³ : 5 – 14 dage HAP/VAP: 7 – 14 dage LTO: Bestemmes efter sværheds- graden af infektionen, patogenet/ patogenerne og patientens kliniske og bakterio- logiske fremskridt ⁴	
		Fødsel til ≤ 28 dage	20 mg/kg/ 5 mg/kg				
	Præmature nyfødte og spædbørn ⁶	> 44 uger til < 53 uger PMA ⁷	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Hver 8. time	2 timer		
		31 til ≤ 44 uger PMA ⁷	20 mg/kg/ 5 mg/kg				
		26 til < 31 uger PMA ^{7,8}	20 mg/kg/ 5 mg/kg	Hver 12. time	2 timer		

¹ Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

² Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod Gram-positive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

³ Den viste samlede behandlingsvarighed kan omfatte intravenøs Zavicefta efterfulgt af passende oral behandling.

⁴ Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta i mere end 14 dage.

⁵ Cefazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

⁶ Præmatur defineres som gestationsalder < 37 uger.

⁷ Postmenstruel alder.

⁸ Dosisanbefalinger for patienter i alderen 26 til < 31 uger PMA er baseret på farmakokinetiske modeller alene (se pkt. 5.2)

⁹ Patienter med serumkreatinin på niveau med eller under den øvre normalgrænse for aldersgruppen.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Tabel 4 viser de anbefalede dosisjusteringer til voksne med estimeret CrCl ≤ 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering til voksne med CrCl ≤ 50 ml/min

Tabel 4: Anbefalet dosis til voksne med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min

Aldersgruppe	Estimeret CrCl (ml/min)	Dosis ceftazidim/avibactam ^{2,4}	Hyppighed	Infusionstid
Voksne	31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	2 timer
	6-15	0,75 g/0,1875 g	Hver 24. time	2 timer
	Terminal nyresygdom, herunder i hæmodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Hver 48. time	2 timer

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Dosisanbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Cefazidim og avibactam fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Dosering af Zavicefta på hæmodialysedage skal ske efter afsluttet hæmodialyse.

⁴ Cefazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Tabel 5 og tabel 6 viser de anbefalede dosisjusteringer til pædiatriske patienter med estimeret CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² efter aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering til pædiatriske patienter ≥ 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 5: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter i alderen 2 år til < 18 år med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe	Estimeret CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis ceftazidim/avibactam ^{2,4}	Hyppighed	Infusionstid
Pædiatriske patient i alderen 2 år til < 18 år	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg til maksimalt 1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg til maksimalt 0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	
	6-15		Hver 24. time	
	Terminal nyresygdom, herunder i hæmodialyse ³		Hver 48. time	

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Dosisanbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Cefazidim og avibactam fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Dosering af Zavicefta på hæmodialysedage skal ske efter afsluttet hæmodialyse.

⁴ Cefazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Dosering til pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 6: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 2 år med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe ⁴	Estimeret CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis ceftazidim /avibactam ^{2,3}	Hyppighed	Infusionstid
6 måneder til < 2 år	31 til 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Hver 8. time	2 timer
3 til < 6 måneder		20 mg/kg/5 mg/kg	Hver 8. time	
6 måneder til < 2 år	16 til 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Hver 12. time	
3 til < 6 måneder		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Hver 12. time	

¹ Beregnet ved anvendelse af Schwartz' formel.

² Dosisanbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på ceftazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

⁴ De undersøgte pædiatriske patienter, som var i alderen 3 til 12 måneder, var fuldbårne (gestationsalder ≥ 37 uger).

Der foreligger utilstrækkelige data til at anbefale et doseringsregime til pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 2 år med en CrCL på < 16 ml/min/1,73 m².

Der foreligger utilstrækkelige data til at anbefale et doseringsregime til pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til 3 måneder med tegn på nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zavicefta administreres via intravenøs infusion over 120 minutter i et passende infusionsvolumen (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for cefalosporin-antibiotika.

Alvorlig overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, alvorlig hudreaktion) over for nogen β-laktam-antibiotika (fx penicilliner, monobactamer eller carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktion skal Zavicefta straks seponeres, og der skal tages tilstrækkelige forholdsregler for så vidt angår førstehjælp.

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, som udviklede sig til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

Inden behandlingen påbegyndes, skal det fastslås, hvorvidt patienten tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for ceftazidim, over for andre cefalosporiner eller over for andre β -lactam-antibiotika. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftazidim/avibactam gives til patienter med tidligere tilfælde af ikke-alvorlig overfølsomhed over for penicilliner, monobactamer eller carbapenemer.

Der er blevet rapporteret svære kutane bivirkninger (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, med hyppigheden ”ikke kendt” i forbindelse med ceftazidim-behandling (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner.

Hvis der forekommer tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal Zavicefta omgående seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion, såsom SJS, TEN, DRESS eller AGEPE, ved anvendelsen af ceftazidim, må Zavicefta ikke på noget tidspunkt administreres igen til denne patient.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Clostridioides difficile-associeret diarré er indberettet for ceftazidim/avibactam og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Denne diagnose skal overvejes hos patienter, som får diarré under eller efter behandling med Zavicefta (se pkt. 4.8). Seponering af Zavicefta og administrationen af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* skal overvejes. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Nedsat nyrefunktion

Ceftazidim og avibactam udskilles via nyrerne, og dosis bør derfor reduceres i forhold til graden af nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2). Neurologiske sequelae, herunder tremor, myoclonus, ikke-convulsiv status epilepticus, kramper, encefalopati og koma, er sommetider rapporteret for ceftazidim, når dosis ikke er blevet reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales tæt monitorering af estimeret kreatininclearance. Hos nogle patienter kan kreatininclearance estimeret fra serumkreatinin ændre sig hurtigt, især tidligt i behandlingsforløbet.

Nefrotoksicitet

Samtidig behandling med høje doser af cefalosporiner og nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider eller potente diuretika (fx furosemid) kan påvirke nyrefunktionen negativt.

Direkte antiglobulintest (DAT eller Coombs test) serokonversion og potentiel risiko for hæmolytisk anæmi

Anvendelse af ceftazidim/avibactam kan medføre udvikling af en positiv direkte antiglobulintest (DAT eller Coombs test), der kan interferere med krydsmatching af blod og/eller kan forårsage lægemiddelinduceret immun hæmolytisk anæmi (se pkt. 4.8). Mens DAT-serokonversion hos patienter, der får Zavicefta, var meget hyppig i kliniske studier (det estimerede serokonversionsområde på tværs af fase 3-studier var 3,2 % til 20,8 % hos patienter med en negativ Coombs test ved *baseline* og mindst én opfølgende test), var der ingen evidens for hæmolyse hos patienter, som udviklede positiv DAT under behandlingen. Risikoen for, at der kan opstå hæmolytisk anæmi i forbindelse med behandling med Zavicefta, kan imidlertid ikke udelukkes. Patienter, der får anæmi under eller efter behandling med Zavicefta, skal derfor undersøges for dette.

Begrænsninger i de kliniske data

Kliniske studier af Zaviceftas virkning og sikkerhed er udført for cIAI, cUTI og HAP (herunder VAP).

Komplicerede intra-abdominale infektioner hos voksne

I to studier med patienter med cIAI var den hyppigste diagnose (ca. 42 %) perforeret blindtarm eller periappendiceal absces. Ca. 87 % af patienterne havde APACHE II-score ≤ 10 og 4 % havde bakteriæmi ved *baseline*. 2,1 % (18/857) af de patienter, som fik Zavicefta og metronidazol, og 1,4 % (12/863) af de patienter, der fik meropenem, døde.

I en undergruppe med *baseline*-CrCl 30-50 ml/min døde 16,7 % (9/54) af de patienter, som fik Zavicefta og metronidazol, og 6,8 % (4/59) af de patienter, som fik meropenem. Patienter med CrCl 30-50 ml/min fik en lavere dosis Zavicefta, end der normalt anbefales til patienter i denne undergruppe.

Komplicerede urinvejsinfektioner hos voksne

I to studier med patienter med cUTI deltog 381/1091 (34,9 %) patienter med cUTI uden pyelonefritis, mens 710 (65,1 %) havde akut pyelonefritis (mMITT-population). I alt 81 cUTI-patienter (7,4 %) havde bakteriæmi ved *baseline*.

Nosokomial pneumoni (herunder respiratorassocieret pneumoni) hos voksne

I et enkelt studie med patienter med nosokomial pneumoni havde 280/808 (34,7 %) VAP, og 40/808 (5 %) var bakteriæmiske ved *baseline*.

Patienter med begrænsede behandlingsmuligheder

Anvendelsen af ceftazidim/avibactam til behandling af infektioner, forårsaget af Gram-negative aerobe patogener hos patienter med begrænsede behandlingsmuligheder, er baseret på erfaring med ceftazidim alene og på analyser af de farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer mellem ceftazidim/avibactam (se pkt. 5.1).

Spektrum for aktiviteten af ceftazidim/avibactam

Ceftazidim har ringe eller ingen aktivitet mod de fleste Gram-positive mikroorganismer og anaerobes (se pkt. 4.2 og 5.1). Der bør anvendes supplerende antibiotika, når disse patogener er konstateret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

Det hæmmende spektrum for avibactam omfatter mange af de enzymer, der inaktiverer ceftazidim, herunder Ambler klasse A- β -laktamaser og klasse C- β -laktamaser. Avibactam inhiberer ikke klasse B-enzymen (metallo- β -laktamaser) og er ikke i stand til at hæmme mange af klasse D-enzymene (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig brug kan resultere i overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer (fx enterococci, svampe), der kan gøre det nødvendigt at afbryde behandlingen eller tage andre passende foranstaltninger.

Interferens med laboratorieprøver

Ceftazidim kan interferere med kobberreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) til påvisning af glukosuri, medførende falsk positive resultater. Ceftazidim interfererer ikke med enzymbaserede analyser for glukosuri.

Diæt med kontrolleret natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder ca. 146 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 7,3 % af den af WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse (ADD) af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 22,2 % af det af WHO anbefalede maksimale daglige indtag af natrium. Zavicefta har et højt natriumindhold. Dette bør tages i betragtning, når Zavicefta administreres til patienter, som er på diæt med kontrolleret natriumindhold.

Zavicefta kan fortyndes med natriumholdige opløsninger (se pkt. 6.6), og dette bør tages i betragtning med hensyn til den samlede mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

Pædiatrisk population

Der er en potentiel risiko for overdosering, særligt hos pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 12 måneder. Der bør udvises forsigtighed ved beregning af dosens administrationsvolumen (se pkt. 4.9 og 6.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro er avibactam substrat for OAT1- og OAT3-transportører, som kan bidrage til den aktive optagelse af avibactam fra blodfordelingsrummet og derfor påvirke dets udskillelse. Probenecid (en potent OAT-hæmmer) hæmmer denne optagelse med 56 % til 70 % *in vitro* og kan derfor potentielt ændre eliminationen af avibactam. Da der ikke er udført et klinisk interaktionsstudie med avibactam og probenecid, frarådes samtidig administration af avibactam og probenecid.

Avibactam viste ingen betydelig hæmning af CYP-enzymmer *in vitro*. Avibactam og ceftazidim viste ingen *in vitro* CYP-induktion ved klinisk relevante koncentrationer. Avibactam og ceftazidim hæmmer ikke de vigtigste renale og hepatiske transportører i det klinisk relevante eksponeringsinterval, og derfor anses interaktionspotentialitet via disse mekanismer for at være lavt.

Kliniske data har vist, at der ikke er interaktion mellem ceftazidim og avibactam, og mellem ceftazidim/avibactam og metronidazol.

Andre typer interaktioner

Samtidig behandling med høje doser af cefalosporiner og nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider eller potente diuretika (fx furosemid) kan påvirke nyrefunktionen negativt (se pkt. 4.4).

Chloramphenicol og ceftazidim og andre cefalosporiner har antagonistisk virkning *in vitro*. Den kliniske relevans af dette er ukendt, men på grund af muligheden for antagonisme *in vivo* bør kombinationen undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Indvirkningen af ceftazidim/avibactam på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data fra dyrestudier med ceftazidim. Dyrestudier med avibactam indikerer ikke skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Dyrestudier med ceftazidim indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Dyrestudier med avibactam har vist reproduktionstoksicitet uden evidens for teratogene virkninger (se pkt. 5.3).

Ceftazidim/avibactam bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele overstiger den mulige risiko

Amning

Ceftazidim udskilles i små mængder i human mælk. Det er ikke kendt, om avibactam udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal besluttes, om amning eller behandling med ceftazidim/avibactam skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der kan forekomme bivirkninger (fx svimmelhed), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner efter administration af Zavicefta (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I syv kliniske fase 2- og 3-studier blev 2.024 voksne behandlet med Zavicefta. De hyppigste bivirkninger, der forekom hos $\geq 5\%$ af de patienter, der blev behandlet med Zavicefta, var positiv direkte Coombs test, kvalme og diarré. Kvalme og diarré var normalt af let eller moderat sværhedsgrad.

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet for ceftazidim alene og/eller identificeret i fase 2- og fase 3-studierne med Zavicefta. Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorierne stammer fra bivirkninger og/eller potentielt klinisk signifikante laboratorieabnormiteter og er defineret i henhold til følgende konventioner:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 7: Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse

Systemorgan- klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Candidiasis (inklusive vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis)	<i>Clostridioides difficile</i> colitis Pseudo- membranøs colitis		
Blod og lymfesystem	Positiv direkte Coombs test	Eosinofili Trombocytose Trombocytopeni	Neutropeni Leukopeni Lymfocytose		Agranulocytose Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed	Paræstesi		
Hjerte					Kounis syndrom ^{a*}
Mave-tarm- kanalen		Diarré Abdominalsmerter Kvalme Opkastning	Dysgeusi		
Lever og galdeveje		Forhøjet alanin- aminotransferase Forhøjet aspartat- aminotransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet gamma- glutamyltransferase Forhøjet laktat- dehydrogenase i blodet			Gulsot
Hud og subkutane væv		Makulopapuløst udslæt Urticaria Pruritus			Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioødem Lægemiddelfremka- ldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Systemorgan- klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
					Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)*
Nyrer og urinveje			Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet urinstof i blodet Akut nyreskade	Tubulointerstitiel nefritis	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Trombose på infusionsstedet Flebitis på infusionsstedet Pyreksi			

* Bivirkning identificeret efter markedsføring.

^aAkut koronart syndrom forbundet med en allergisk reaktion.

Pædiatrisk population

I alderen fra fødslen til under 3 måneder

Sikkerhedsvurderingen hos nyfødte og spædbørn i alderen under 3 måneder er baseret på sikkerhedsdata fra ét klinisk forsøg, hvor 46 patienter (i alderen fra fødslen til under 3 måneder) fik Zavicefta. Samlet set svarede de bivirkninger, der blev indberettet for disse 46 pædiatriske patienter, til den kendte sikkerhedsprofil for Zavicefta hos ældre populationer (dvs. pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder samt voksne).

I alderen 3 måneder og derover

Sikkerhedsvurderingen hos pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder og derover er baseret på sikkerhedsdata fra to forsøg, hvor 61 patienter med cIAI (i alderen 3 år til under 18 år) og 67 patienter med cUTI (i alderen 3 måneder til under 18 år) fik Zavicefta. Sikkerhedsprofilen hos disse 128 pædiatriske patienter svarede samlet set til den profil, som blev observeret hos den voksne population med cIAI og cUTI.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering af ceftazidim/avibactam kan medføre neurologiske sequelae, herunder encefalopati, kramper og koma, som skyldes ceftazidim-komponenten.

Serumniveauet af ceftazidim kan reduceres ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Under en hæmodialyseperiode på 4 timer blev 55 % af avibactamdosen fjernet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle stoffer til systemisk brug, andre beta-laktam-antibiotika, tredje-generations cefalosporiner, ATC-kode: J01DD52

Virkningsmekanisme

Ceftazidim hæmmer bakteriel peptidoglycan-cellevægssyntese efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er), hvilket medfører bakteriolyse og celledød. Avibactam er en non- β -laktam- β -laktamasehæmmer, der virker ved at danne et covalent addukt med enzymet, som er stabilt over for hydrolyse. Det hæmmer både Ambler klasse A- og klasse C- β -laktamaser og nogle klasse D-enzymen, herunder β -laktamaser med udvidet spektrum (ESBL'er), KPC- og OXA-48-carbapenemaser og AmpC-enzymen. Avibactam hæmmer ikke klasse B-enzymen (metallo- β -laktamaser) og er ikke i stand til at hæmme mange af klasse D-enzymen.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer, der potentielt kunne påvirke ceftazidim/avibactam, omfatter muterede eller erhvervede PBP'er, nedsat permeabilitet af den ydre membran for et af stofferne, aktiv effluks af et af stofferne samt β -laktamaseenzymen, der er refraktære over for avibactams hæmning, og som kan hydrolysere ceftazidim.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

Der blev ikke påvist synergisme eller antagonisme i kombinationsstudier *in vitro* med ceftazidim/avibactam og metronidazol, tobramycin, levofloxacin, vancomycin, linezolid, colistin og tigecyclin.

Grænseværdier ved følsomhedsbestemmelse

Grænseværdierne for mindste hæmmende koncentration (MIC), som er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for ceftazidim/avibactam kan ses på dette websted:

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

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

Det er vist, at den antimikrobielle aktivitet af ceftazidim mod specifikke patogener korrelerer bedst med den procentdel af tiden i dosisintervallet, hvor den fri lægemiddelkoncentration er over den mindste hæmmende koncentration for ceftazidim/avibactam (%fT >MIC for ceftazidim/avibactam). For avibactam er PK-PD-indekset den procent af tiden i dosisintervallet, hvor den frie lægemiddelkoncentration er over en tærskelkoncentration (%fT >C_T).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

I kliniske studier er der vist virkning på følgende patogener, som var følsomme for ceftazidim/avibactam *in vitro*.

Komplicerede intra-abdominale infektioner

Gram-negative mikroorganismer

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

Komplicerede urinvejsinfektioner

Gram-negative mikroorganismer

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

Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni

Gram-negative mikroorganismer

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

Klinisk virkning er ikke fastlagt for følgende patogener, der er relevante ved de godkendte indikationer, selvom *in vitro*-studier antyder, at de ville være følsomme for ceftazidim/avibactam i fravær af erhvervet resistensmekanisme.

Gram-negative mikroorganismer

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

In vitro-data indikerer, at følgende arter ikke er følsomme for ceftazidim/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom og methicillin-resistent)
- Anaerobier
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pædiatrisk population

I alderen fra fødslen til under 3 måneder

Zavicefta er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 3 måneder i et åbent, ikke-randomiseret klinisk fase 2a-studie med 2 dele (del A og B) med patienter med formodet eller bekræftet infektion, som skyldes Gram-negative patogener. I del A blev der brugt en enkelt dosis

til at vurdere den farmakokinetiske profil (primært formål) og evaluere sikkerheden og tolerabiliteten (sekundært formål) af ceftazidim/avibactam. I del B blev der brugt flere doser til at evaluere sikkerheden og tolerabiliteten (primært formål), mens farmakokinetisk profil og virkning var sekundære formål. Virkning udgjorde kun et deskriptivt endepunkt. Klinisk helbredelsesrate eller klinisk bedringsrate i del B var 81,0 % (17/21) ved TOC (ITT) og 75,0 % (12/16) ved TOC (modificeret ITT). Mikrobiologisk elimineringsrate eller formodet elimineringsrate ved TOC (mikro-ITT) var 80 % (8/10).

I alderen 3 måneder og derover

Zavicefta er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år i to enkeltblindede, randomiserede, komparative, kliniske fase 2-studier, hvoraf det ene blev udført hos patienter med cIAI og det andet hos patienter med cUTI. Det primære formål med begge studier var at vurdere sikkerheden og tolerabiliteten af ceftazidim-avibactam (+/- metronidazol). De sekundære formål omfattede vurdering af farmakokinetik og virkning; virkning udgjorde et deskriptivt endepunkt i begge studier. Klinisk helbredelsesrate ved test-of cure (TOC) (intention to treat (ITT)) var 91,8 % (56/61) for Zavicefta sammenlignet med 95,5 % (21/22) for meropenem hos pædiatriske patienter med cIAI. Mikrobiologisk elimineringsrate ved TOC (mikro-ITT) var 79,6 % (43/54) for Zavicefta sammenlignet med 60,9 % (14/23) for cefepime hos pædiatriske patienter med cUTI.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Den humane proteinbinding af både ceftazidim og avibactam er henholdsvis ca. 10 % og 8 %. Fordelingsvolumen ved *steady state* for ceftazidim og avibactam var henholdsvis ca. 17 l og 22 l hos raske voksne efter multiple doser på 2 g/0,5 g ceftazidim/avibactam infunderet over 2 timer hver 8. time. Både ceftazidim og avibactam penetrerer ind i epitelvæsken (*epithelial lining fluid* - ELF) i bronkierne hos mennesker i samme udstrækning med koncentrationer på ca. 30 % af plasmakoncentrationen. Koncentration-tid-profilerne er sammenlignelige for ELF og plasma.

Ceftazidim penetrerer kun i ringe grad den intakte blod-hjerne-barriere. Ceftazidimkoncentrationer på 4-20 mg/l eller højere opnås imidlertid i CSF ved inflammære meninges. Penetration af avibactam ind i blod-hjerne-barrieren er ikke undersøgt klinisk, men hos kaniner med inflammære meninges var CSF-eksponeringen af ceftazidim og avibactam henholdsvis 43 % og 38 % af plasma-AUC. Ceftazidim krydser nemt placenta og udskilles i mælk.

Biotransformation

Ceftazidim metaboliseres ikke. Der blev ikke observeret nogen metabolisering af avibactam i humant levermateriale (mikrosomer og hepatocytter). Uomdannet avibactam var den primære lægemiddelrelaterede komponent i humant plasma og urin efter dosering med [¹⁴C]-avibactam.

Elimination

Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for både ceftazidim og avibactam er ca. 2 timer efter intravenøs administration. Ceftazidim udskilles uomdannet i urinen ved glomerulær filtration; ca. 80-90 % af dosen genfindes i urinen inden for 24 timer. Avibactam udskilles uomdannet i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, hvilket tyder på aktiv tubulær sekretion ud over glomerulær filtration. Ca. 97 % af avibactamdosen genfindes i urinen, 95 % inden for 12 timer. Mindre end 1 % ceftazidim udskilles via galde, og mindre end 0,25 % avibactam udskilles i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for både ceftazidim og avibactam er omtrent lineær over det undersøgte dosisinterval (0,5-2 g for ceftazidim og 0,05-2 g for avibactam) efter en enkelt intravenøs administration. Der blev ikke observeret nogen væsentlig akkumulering af ceftazidim eller avibactam

efter multiple intravenøse infusioner af 2 g/0,5 g ceftazidim/avibactam administreret hver 8. time i op til 11 dage hos raske voksne med normal nyrefunktion.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af ceftazidim og avibactam er nedsat hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige stigning i avibactam-AUC er 3,8 gange og 7 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Let til moderat nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på ceftazidims farmakokinetik hos patienter, som fik 2 g intravenøst hver 8. time i 5 dage, forudsat at nyrefunktionen ikke var nedsat. Cefazidims farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke fastlagt. Der er ikke foretaget undersøgelser af avibactams farmakokinetik hos patienter med nogen som helst grad af nedsat leverfunktion.

Da ceftazidim og avibactam ikke synes at undergå signifikant hepatisk metabolisme, forventes nedsat leverfunktion ikke at ændre den systemiske clearance af nogen af stofferne i betydelig grad.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der blev observeret reduceret clearance af ceftazidim hos ældre patienter, hvilket primært skyldes et aldersrelateret fald i den renale clearance af ceftazidim. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for ceftazidim varierede fra 3,5 til 4 timer efter intravenøs bolus af 2 g hver 12. time til ældre patienter i alderen 80 år eller ældre.

Efter en enkelt administration af 500 mg avibactam som en 30-minutters i.v.-infusion var avibactams terminale halveringstid længere hos de ældre, hvilket kan skyldes en aldersrelateret reduktion af den renale clearance.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af ceftazidim og avibactam er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år med formodet eller bekræftet infektion efter en enkelt dosis af ceftazidim 50 mg/kg og avibactam 12,5 mg/kg hos patienter med en legemsvægt på < 40 kg eller Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 g og avibactam 0,5 g) hos patienter med en legemsvægt på ≥ 40 kg. Plasmakoncentrationen af ceftazidim og avibactam var ensartet i alle fire alderskohorter i studiet (3 måneder til < 2 år, 2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år). AUC_{0-t} og C_{max}-værdierne for ceftazidim og avibactam i de to ældste kohorter (pædiatriske patienter fra 6 til < 18 år), hvor den farmakokinetiske prøvetagning var mere omfattende, var af samme størrelsesorden som hos raske voksne forsøgsparticipanter med normal nyrefunktion, som fik Zavicefta 2 g/0,5 g. Data fra dette studie og de to pædiatriske fase 2-studier hos patienter med cIAI og cUTI blev kombineret med farmakokinetiske data fra voksne (fase 1 til fase 3) for at opdatere den farmakokinetiske populationsmodel, som blev anvendt til at gennemføre simulationer for at vurdere den farmakokinetiske/farmakodynamiske målopfyldelse. Resultaterne fra disse simulationer viste, at de anbefalede dosisregimer hos pædiatriske patienter med cIAI, cUTI og HAP/VAP, herunder dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion, resulterede i samme systemiske eksponering og farmakokinetiske/farmakodynamiske målopfyldelse som hos voksne ved den godkendte Zavicefta-dosis på 2 g/0,5 g indgivet over 2 timer hver 8. time.

Der er begrænset erfaring med anvendelse af ceftazidim plus avibactam hos pædiatriske patienter i aldersgrupperne 3 måneder til < 6 måneder. De anbefalede dosisregimer er baseret på simulationer, der er udført ved brug af de endelige farmakokinetiske populationsmodeller. Simulationerne viste, at de anbefalede dosisregimer resulterer i eksponeringer, der er sammenlignelige med eksponeringerne hos andre aldersgrupper, med en farmakokinetisk/farmakodynamisk målopfyldelse > 90 %. Vurderet ud fra dataene fra de gennemførte pædiatriske kliniske studier med de anbefalede dosisregimer er der ingen evidens for over- eller undereksposering hos forsøgsparticipanter i alderen 3 måneder til < 6 måneder.

Der er desuden meget begrænsede data fra pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 2 år med nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og ingen data ved svært nedsat nyrefunktion fra de gennemførte pædiatriske kliniske studier. Der blev anvendt farmakokinetiske populationsmodeller for ceftazidim og avibactam til at gennemføre simulationer for patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetikken af ceftazidim og avibactam er blevet vurderet hos 45 pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 3 måneder med formodet eller bekræftet infektion efter enkelte og multiple doser. Doserne var ceftazidim 20 mg/kg og avibactam 5 mg/kg fra fødslen til 28 dage (herunder præmature nyfødte) eller ceftazidim 30 mg/kg og avibactam 7,5 mg/kg for patienter i alderen én måned til under 3 måneder. Plasmakoncentrationerne af ceftazidim og avibactam var ens på tværs af alle alderskohorter. Data fra dette studie blev anvendt til at opdatere den tidligere farmakokinetiske populationsmodel og gennemføre simulationer for at vurdere den farmakokinetiske/farmakodynamiske målpopfyldelse. Disse simulationer påviste, at de anbefalede dosisregimer for fuldbårne nyfødte (gestationsalder (GA) ≥ 37 uger), præmature nyfødte (GA 26 uger til < 31 uger og GA 31 til < 37 uger) og spædbørn i alderen 28 dage til < 3 måneder resulterede i samme systemiske eksponering og farmakokinetiske/farmakodynamiske målpopfyldelse som hos voksne ved den godkendte Zavicefta-dosis på 2 g/0,5 g indgivet over 2 timer hver 8. time. Der foreligger ingen data vedrørende præmature spædbørn med en GA på under 31 uger fra de gennemførte pædiatriske kliniske studier, og dosisanbefalinger for denne aldersgruppe er udelukkende baseret på farmakokinetiske modeller.

Køn og race

Ceftazidim/avibactams farmakokinetik påvirkes ikke signifikant af køn eller race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ceftazidim

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ceftazidim.

Avibactam

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med avibactam.

Reproduktionstoksicitet

Hos drægtige kaniner, som fik avibactam i doser på 300 og 1000 mg/kg dagligt, var der en dosisrelateret lavere gennemsnitlig fostervægt og forsinket ossifikation, der potentielt var relateret til maternel toksicitet. Plasma-eksponeringsniveauer ved maternel og føtal NOAEL (100 mg/kg dagligt) indikerer moderate til lave sikkerhedsmargener.

Der blev ikke observeret nogen negative virkninger på embryoføtal udvikling eller fertilitet hos rotter. Efter administration af avibactam til rotter under drægtighed og diegivning var der ingen påvirkning af afkommets overlevelse, vækst eller udvikling, men der var en stigning i forekomsten af udvidelse af nyrebækken og ureter hos under 10 % af rotteafkommet ved maternelle eksponeringer højere end eller lig med ca. 1,5 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcarbonat (vandfri)

6.2 Uforligeligheder

Zaviceftas forligelighed med andre lægemidler er ikke blevet klarlagt. Zavicefta bør ikke blandes med eller fysisk tilsættes infusionsvæsker indeholdende andre lægemidler.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Tørt pulver

3 år.

Efter rekonstitution

Efter rekonstitution skal hætteglasset anvendes straks.

Efter fortynding

Infusionsposer

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 (ceftazidim-koncentration på 8 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af op til 4 timer ved højst 25°C.

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 (ceftazidim-koncentration på > 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 4 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overskride det ovenfor nævnte.

Infusionssprøjter

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsvæsker, der er anført i pkt. 6.6 (ceftazidim-koncentration på $\geq$ 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 6 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 6 timer ved højst 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas (type 1-glas) lukket med en gummiprop (halobutyl) og aluminiumforsegling med en flip-off-hætte.

Lægemidlet leveres i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes inden brug. Det rekonstituerede koncentrat er en lysegul opløsning fri for partikler.

Zavicefta (ceftazidim/avibactam) er et kombinationspræparat. Hvert hætteglas indeholder 2 g cefazidim og 0,5 g avibactam i et fast forhold på 4:1. Dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten.

Aseptiske standardteknikker skal anvendes til fremstilling og administration af infusionsvæsken. Doser kan fremstilles i en infusionspose eller infusionssprøjte af passende størrelse.

Parenterale lægemidler skal efterses visuelt for partikler før administration.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Det samlede tidsinterval mellem start på rekonstitutionen og færdiggørelse af forberedelsen af den intravenøse infusionsopløsning må ikke overstige 30 minutter.

Anvisninger i fremstilling af doser til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsvæske med en slutkoncentration på 8-40 mg/ml cefazidim. Alle beregninger skal være udført inden påbegyndelse af disse trin.

- Der gives detaljerede trin til fremstilling af en koncentration på 20 mg/ml til **pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder** (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde) nedenfor.
 - Der gives detaljerede trin til fremstilling af en **koncentration på 10 mg/ml** til **pædiatriske patienter i alderen fra fødslen (herunder præmature) til < 3 måneder** (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde) nedenfor.
1. Fremstil **den rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml cefazidim)**:
 - a) Stik sprøjtens kanylen ned gennem hætteglassets prop og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanylen gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
 2. Fremstil den **færdige infusionsvæske** (slutkoncentrationen skal være **8-40 mg/ml** cefazidim):
 - a) Infusionspose: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning til en infusionspose, der indeholder én af følgende injektionsvæsker: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning.
 - b) Infusionssprøjte: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionssprøjte.

Se tabel 8 nedenfor.

Tabel 8: Fremstilling af Zavicefta til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE

Zavicefta-dosis (ceftazidim) ¹	Volumen, der skal trækkes ud af det rekonstituerede hætteglas	Endeligt volumen i infusionspose ²	Endeligt volumen i infusionssprøjte ³
2 g	Hele voluminet (cirka 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Alle andre doser	Volumen (ml) beregnet på baggrund af den nødvendige dosis: Dosis (mg cefazidim) ÷ 167,3 mg/ml cefazidim	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionsposes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml cefazidim)	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionssprøjtes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml cefazidim)

¹ Baseret på cefazidim-komponenten alene.

² Fortynd til en slutkoncentration på 8 mg/ml cefazidim for at få en stabilitet under brug på op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af 4 timer ved højst 25°C (dvs. fortynd 2 g cefazidim-dosis med 250 ml, 1 g cefazidim-dosis med 125 ml, 0,75 g cefazidim-dosis med 93 ml osv.). Alle andre cefazidim-koncentrationer (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) har en stabilitet under brug på op til 4 timer ved højst 25°C.

³ Fortynd til en slutkoncentration på ≥ 8 mg/ml til 40 mg/ml cefazidim for at få en stabilitet under brug på op til 6 timer ved højst 25°C.

Pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsopløsning med en slutkoncentration på 20 mg/ml cefazidim (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde). Der kan fremstilles andre koncentrationer, men slutkoncentrationen skal være i området 8-40 mg/ml cefazidim.

1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml cefazidim)**:
 - a) Stik sprøjtens kanylen ned gennem hætteglassets prop, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanylen gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige infusionsopløsning** med en slutkoncentration på **20 mg/ml cefazidim**.
 - a) Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionssprøjte.
 - b) Beregninger kan kontrolleres ud fra tabel 9, 10 eller 11 nedenfor. De viste værdier er omtrentlige, og det kan være nødvendigt at runde op eller ned til den nærmeste målestreg på en sprøjte i korrekt størrelse. Bemærk, at tabellerne IKKE omfatter alle potentielle beregnede doser, men de kan anvendes til at estimere det omtrentlige volumen for at kontrollere beregningen.

Tabel 9: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml cefazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg cefazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13

50 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 40 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på cefazidim-komponenten alene.

Tabel 10: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml cefazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 31 til 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg)¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg cefazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 25 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 20 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på cefazidim-komponenten alene.

Tabel 11: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml cefazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 16 til 30 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg)¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg cefazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 18,75 mg/kg ceftazidim	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

3 måneder til < 6 måneder 15 mg/kg ceftazidim	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
	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 Baseret på cefazidim-komponenten alene.

Pædiatriske patienter i alderen fra fødslen (herunder præmature) til < 3 måneder:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en staminfusionsopløsning med en slutkoncentration på 10 mg/ml cefazidim, som er egnet til indgivelse af doser på under 250 mg til pædiatriske patienter i alderen fra fødslen (herunder præmature) til < 3 måneder. Der kan fremstilles andre koncentrationer, men slutkoncentrationen skal være i området 8-40 mg/ml cefazidim.

1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml cefazidim)**:
 - a) Stik sprøjtes kanylen ned gennem hætteglassets prop, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanylen gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige staminfusionsopløsning** med en slutkoncentration på **10 mg/ml cefazidim**.
 - a) Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre 3 ml af den rekonstituerede opløsning til en infusionspose eller en sprøjte med 47 ml fortyndingsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til et slutvolumen på 50 ml.
 - b) Bland grundigt (eksempelvis ved at vende infusionsposen forsigtigt op og ned eller bruge en sprøjtekonnektor til forsigtigt at føre væsken frem og tilbage mellem 2 sprøjter mindst 5 gange).
 - c) Overfør et passende volumen af **10 mg/ml** stamopløsningen af cefazidim til en infusionssprøjte. Se tabel 12 nedenfor for oplysninger om det volumen af stamopløsning, der skal overføres til infusionssprøjten til indgivelse. De viste værdier er omtrentlige, og det kan være nødvendigt at runde op eller ned til den nærmeste målestreg på en sprøjte i korrekt størrelse.
Bemærk, at tabellerne IKKE omfatter alle potentielle beregnede doser, men de kan anvendes til at estimere det omtrentlige volumen for at kontrollere beregningen.

Tabel 12: Dosering af Zavicefta til pædiatriske patienter i alderen fra fødslen (herunder præmature) til < 3 måneder vha. en 50 ml stamopløsning af Zavicefta (slutkoncentration på 10 mg/ml cefazidim) fremstillet med 3 ml rekonstitueret opløsning trukket op af hætteglasset og tilsat til 47 ml fortyndingsvæske.

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Vægt (kg)	Dosis (mg cefazidim)	Volumen af 10 mg/ml (cefazidim) stamopløsning, der skal administreres (ml)
Fuldbårne spædbørn (gestationsalder ≥ 37 uger) fra > 28 dage til < 3 måneder ELLER	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

Præmature spædbørn fra > 44 uger til < 53 uger PMA 30 mg/kg ceftazidim	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Fuldbårne nyfødte (gestationsalder ≥ 37 uger) fra fødslen til ≤ 28 dage ELLER Præmature nyfødte og spædbørn fra 26 til ≤ 44 uger PMA 20 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1109/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2016

Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

ACS Dobfar S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALIEN

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ceftazidim/avibactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder cefazidimpentahydrat svarende til 2 g cefazidim og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel har et højt natriumindhold (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Fortyndes inden anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1109/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver til koncentrat
ceftazidim/avibactam
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

ceftazidim 2 g/avibactam 0,5 g

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning ceftazidim/avibactam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Zavicefta
3. Sådan får du Zavicefta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Zavicefta

Zavicefta er et antibiotikum, der indeholder de to aktive stoffer ceftazidim og avibactam.

- Ceftazidim tilhører en gruppe antibiotika, som kaldes cefalosporiner. Lægemidlet kan slå mange typer bakterier ihjel.
- Avibactam er en beta-laktamasehæmmer, der hjælper ceftazidim med at slå nogle bakterier ihjel, som det ikke selv kan slå ihjel.

Hvad bruges Zavicefta til

Zavicefta anvendes til voksne og børn fra fødslen til behandling af:

- infektioner i mave og tarm (abdomen)
- urinvejsinfektioner (infektioner i blæren eller nyrerne)
- lungebetændelse (infektion i lungerne)
- infektioner forårsaget af bakterier, som andre antibiotika ikke kan slå ihjel

Zavicefta anvendes til voksne til behandling af infektioner i blodet forbundet med infektioner i mave og tarm, urinvejene eller lungebetændelse.

Sådan virker Zavicefta

Zavicefta virker ved at slå visse typer bakterier ihjel, som kan forårsage alvorlige infektioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Zavicefta

Du må ikke få Zavicefta, hvis:

- du er allergisk over for ceftazidim, avibactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- du er allergisk over for andre antibiotika fra cefalosporingruppen
- du nogensinde har haft en alvorlig allergisk reaktion på andre antibiotika, der hører til gruppen af penicilliner eller carbapenemer

Du må ikke få Zavicefta, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Tal med lægen eller sundhedspersonalet, før du får Zavicefta, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Zavicefta, hvis

- du nogensinde har haft en allergisk reaktion (selv hvis det kun var udslæt på huden) over for andre antibiotika, der tilhører gruppen af penicilliner eller carbapenemer.
- alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), er blevet rapporteret i forbindelse med ceftazidim-behandling. Søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i punkt 4.
- du har nyreproblemer - lægen vil muligvis give dig en lavere dosis for at sørge for, at du ikke får for meget lægemiddel. Dette ville kunne give dig symptomer såsom krampeanfald (se afsnittet **Hvis du har fået for meget Zavicefta**).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, før du får Zavicefta, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du lider af diarré under behandlingen.

Andre infektioner

Der er en lille risiko for, at du kan få en anden infektion, som er forårsaget af en anden bakterie under eller efter behandlingen med Zavicefta. Dette omfatter trøske (svampeinfektion i munden eller omkring kønsorganerne).

Laboratorieprøver

Hvis du skal have taget en eller anden prøve, skal du fortælle lægen, at du får Zavicefta. Dette skyldes, at en prøve, der hedder "DAGT" eller "Coombs", kan give et forkert resultat. Denne prøve tester for antistoffer, der bekæmper dine røde blodlegemer.

Zavicefta kan også påvirke resultaterne af nogle urinprøver for sukker. Fortæl det til den person, der tager prøven, at du har fået Zavicefta.

Brug af andre lægemidler sammen med Zavicefta

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Tal med lægen, før du får Zavicefta, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- et antibiotikum kaldet chloramphenicol
- en type antibiotikum kaldet et aminoglykosid, såsom gentamicin, tobramycin
- et vanddrivende lægemiddel kaldet furosemid
- et lægemiddel mod urinsyreigt kaldet probenecid

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen, inden du får Zavicefta.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zavicefta kan gøre dig svimmel. Dette kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj, bruge værktøj og betjene maskiner.

Zavicefta indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder cirka 146 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 7,3 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du skal have 3 eller flere hætteglas om dagen i en længere periode, især hvis du er blevet rådet til at spise en saltfattig (natriumfattig) kost.

3. Sådan får du Zavicefta

Du vil få Zavicefta af en læge eller sygeplejerske.

Så meget skal der bruges

Den anbefalede dosis til voksne er et hætteglas (2 g ceftazidim og 0,5 g avibactam) hver 8. time. Dosis til pædiatriske patienter fra fødslen beregnes af lægen på baggrund af barnets vægt og alder.

Det gives som drop i en vene - dette vil normalt tage ca. 2 timer.

Et behandlingsforløb varer sædvanligvis fra 5 til 14 dage, afhængigt af den type infektion, du har, og hvordan du reagerer på behandlingen.

Personer med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan lægen nedsætte din dosis. Dette skyldes, at Zavicefta udskilles fra kroppen gennem nyrerne.

Hvis du har fået for meget Zavicefta

Du vil få Zavicefta af en læge eller sygeplejerske, så det er næppe sandsynligt, at du vil få en forkert dosis. Hvis du har bivirkninger eller tror, at du har fået for meget Zavicefta, skal du dog straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Hvis du har fået for meget Zavicefta, kan det påvirke hjernen og forårsage krampeanfald eller koma.

Hvis en dosis er glemt

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tror, at du mangler at få en dosis.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du kan få følgende bivirkninger af dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger - du kan have behov for omgående lægehjælp:

- rødlige pletter på kroppen. Pletterne er mållignende pletter eller cirkulære, ofte med centrale blærer, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan indledes med feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).
- et rødt, skællende, udbredt udslæt med buler under huden og blærer ledsaget af feber. Symptomerne forekommer normalt ved behandlingsstart (akut generaliseret eksantematøs pustulose).
- alvorlige allergiske reaktioner - tegnene omfatter pludselig hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge, udbredt udslæt eller andre alvorlige hudreaktioner samt synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær eller pludselige brystmerter (som kan være tegn på Kounis syndrom). Disse reaktioner kan være livstruende.
- diarré, der bliver værre eller ikke går væk, eller afføring, der indeholder blod eller slim - dette kan ske under eller efter afslutning af behandlingen med Zavicefta. Hvis dette sker, må du ikke tage lægemidler, der virker stoppende på tarmbevægelser.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- unormale resultater af en test, der hedder “DAGT” eller “Coombs”. Denne analyse tester for antistoffer, der bekæmper de røde blodlegemer. Det er muligt, at dette kan forårsage blodmangel (som kan gøre dig træt) og gulsot (som medfører gulfarvning af hud og øjne)

Almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- svampeinfektioner, herunder i mund og skede
- ændret antal af visse typer blodlegemer (eosinofiler og blodplader) - kan ses i blodprøver
- hovedpine
- svimmelhed
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- diarré
- stigning i antallet af nogle enzymer, der dannes i leveren - kan ses i blodprøver
- hævet, kløende udslæt på huden (nældefeber)
- kløe
- rødme, smerter eller hævelse på det sted, hvor Zavicefta blev givet i venen
- feber

Ikke almindelig: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- øget antal af en type blodlegeme (lymfocytter) - kan ses i blodprøver
- nedsat antal af nogle typer blodlegemer (leukocytter) - kan ses i blodprøver
- snurren fornemmelse i huden eller følelsesløshed
- dårlig smag i munden
- forhøjet niveau af nogle typer stoffer i blodet (kreatinin og urinstof). De viser, hvor godt dine nyrer virker.

Meget sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- hævelse i en del af nyren, hvilket nedsætter dens normale funktionsdygtighed

Ikke kendt: (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- betydeligt fald i typen af hvide blodlegemer, der bruges til at bekæmpe infektioner - kan ses i blodprøver
- nedsat antal røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi) - kan ses i blodprøver
- alvorlig allergisk reaktion (se **Alvorlige bivirkninger** ovenfor)
- gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden
- pludselig forekomst af et kraftigt udslæt eller blærer eller afskalning af huden, muligvis ledsaget af høj feber eller ledsmerter (dette kan være tegn på en mere alvorlig lidelse såsom toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, en sygdom, der kaldes DRESS, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, eller akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP))
- hævelse under huden, især af læberne og omkring øjnene

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zavicefta indeholder:

- Aktive stoffer: ceftazidim og avibactam. Hvert hætteglas indeholder ceftazidimpentahydrat svarende til 2 g ceftazidim og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcarbonat (vandfri) (se afsnit 2 "Zavicefta indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Zavicefta er et hvidt til gult pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et hætteglas. Det fås i pakninger indeholdende 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet inden ordination.

Zaviceftas forlidelighed med andre lægemidler er ikke blevet klarlagt. Zavicefta bør ikke blandes med eller fysisk tilsættes til infusionsvæsker indeholdende andre lægemidler.

Pulveret skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes inden brug. Det rekonstituerede opløsning er en lysegul opløsning og er fri for partikler.

Bland forsigtigt for at rekonstituere, og kontrollér, at pulveret er fuldstændig opløst. Parenterale lægemidler skal efterses visuelt for partikler før administration.

Infusionsposer

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 i produktresuméet (ceftazidim-koncentration på 8 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af op til 4 timer ved højst 25°C.

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 i produktresuméet (ceftazidim-koncentration på > 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 4 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overskride det ovenfor nævnte.

Infusionssprøjter

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsvæsker, der er anført i pkt. 6.6 i produktresuméet (ceftazidim-koncentration på $\geq$ 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 6 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 6 timer ved højst 25°C.

Zavicefta (ceftazidim/avibactam) er et kombinationspræparat. Hvert hætteglas indeholder 2 g cefazidim og 0,5 g avibactam i et fast forhold på 4:1. Dosisanbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten.

Aseptiske standardteknikker skal anvendes til fremstilling og administration af opløsningen. Doser kan fremstilles i en infusionspose eller infusionssprøjte af passende størrelse.

Den resulterende opløsning bør indgives over 120 minutter.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Det samlede tidsinterval mellem start på rekonstitutionen og færdiggørelse af forberedelsen af den intravenøse infusionsopløsning må ikke overstige 30 minutter.

Anvisninger i fremstilling af doser til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsvæske med en slutkoncentration på 8-40 mg/ml ceftazidim. Alle beregninger skal være udført inden påbegyndelse af disse trin.

- Der gives detaljerede trin til fremstilling af en koncentration på 20 mg/ml til **pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder** (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde) nedenfor.
 - Der gives detaljerede trin til fremstilling af en **koncentration på 10 mg/ml til pædiatriske patienter fra fødslen (herunder præmature) til < 3 måneder** (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde) nedenfor.
1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Stik sprøjtes kanylen ned gennem hætteglassets prop og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanylen gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
 2. Fremstil den **færdige infusionsopløsning** (slutkoncentrationen skal være **8-40 mg/ml ceftazidim**):
 - a) Infusionspose: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning til en infusionspose, der indeholder én af følgende injektionsvæsker: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning.
 - b) Infusionssprøjte: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionssprøjte.

Se tabellen nedenfor.

Fremstilling af Zavicefta-doser til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE.

Zavicefta-dosis (ceftazidim) ¹	Volumen, der skal trækkes ud af det rekonstituerede hætteglas	Endeligt volumen i infusionspose ²	Endeligt volumen i infusionssprøjte ³
2 g	Hele voluminet (cirka 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Alle andre doser	Volumen (ml) beregnet på baggrund af den nødvendige dosis: Dosis (mg ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidim	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionsposes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml ceftazidim)	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionssprøjtes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml ceftazidim)

¹ Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

² Fortynd til en slutkoncentration på 8 mg/ml ceftazidim for at få en stabilitet under brug på op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af 4 timer ved højst 25°C (dvs. fortynd 2 g ceftazidim-dosis med 250 ml, 1 g ceftazidim-dosis med 125 ml, 0,75 g ceftazidim-dosis med 93 ml osv.). Alle andre ceftazidim-koncentrationer (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) har en stabilitet under brug på op til 4 timer ved højst 25°C.

³ Fortynd til en slutkoncentration på ≥ 8 mg/ml til 40 mg/ml ceftazidim for at få en stabilitet under brug på op til 6 timer ved højst 25°C.

Pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsopløsning med en slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde). Der kan fremstilles andre koncentrationer, men slutkoncentrationen skal være i området 8-40 mg/ml ceftazidim.

1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Stik sprøjtes kanylen ned gennem hætteglassets prop, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet er **blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanylen gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige infusionsopløsning** med en slutkoncentration på **20 mg/ml** ceftazidim.
 - a) Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionsprøjte.
 - b) Beregninger kan kontrolleres ud fra nedenstående tabeller. De viste værdier er omtrentlige, og det kan være nødvendigt at runde op eller ned til den nærmeste målestreg på en sprøjte i korrekt størrelse. Bemærk, at tabellerne IKKE omfatter alle potentielle beregnede doser, men de kan anvendes til at estimere den omtrentlige volumen for at kontrollere beregningen.

Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 50 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 40 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 31 til 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 25 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 20 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 16 til 30 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 18,75 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 15 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

Pædiatriske patienter fra fødslen (herunder præmature nyfødte) til < 3 måneder:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en staminfusionsopløsning med en slutkoncentration på 10 mg/ml ceftazidim, som er egnet til indgivelse af doser på under

250 mg til pædiatriske patienter fra fødslen (herunder præmature nyfødte) til < 3 måneder. Der kan fremstilles andre koncentrationer, men slutkoncentrationen skal være i området 8-40 mg/ml ceftazidim.

1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Stik sprøjtens kanyle ned gennem hætteglassets prop, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanyle gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige staminfusionsopløsning** med en slutkoncentration på **10 mg/ml** ceftazidim.
 - a) Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre 3 ml af den rekonstituerede opløsning til en infusionspose eller en sprøjte med 47 ml fortyndingsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til et slutvolumen på 50 ml.
 - b) Bland grundigt (eksempelvis ved at vende infusionsposen forsigtigt op og ned eller bruge en sprøjtekonnektor til forsigtigt at føre væsken frem og tilbage mellem 2 sprøjter mindst 5 gange).
 - c) Overfør et passende volumen af **10 mg/ml** stamopløsningen af ceftazidim til en infusionssprøjte. Se tabellen nedenfor for oplysninger om det volumen af stamopløsning, der skal overføres til infusionssprøjten til indgivelse. De viste værdier er omtrentlige, og det kan være nødvendigt at runde op eller ned til den nærmeste målestreg på en sprøjte i korrekt størrelse.
Bemærk, at tabellerne IKKE omfatter alle potentielle beregnede doser, men de kan anvendes til at estimere det omtrentlige volumen for at kontrollere beregningen.

Dosering af Zavicefta til pædiatriske patienter fra fødslen (herunder præmature nyfødte) til < 3 måneder vha. en 50 ml stamopløsning af Zavicefta (slutkoncentration på 10 mg/ml ceftazidim) fremstillet med 3 ml rekonstitueret opløsning trukket op af hætteglasset og tilsat til 47 ml fortyndingsvæske.

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Vægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af 10 mg/ml (ceftazidim) stamopløsning, der skal administreres (ml)
Fuldbårne nyfødte (gestationsalder ≥ 37 uger) fra > 28 dage til < 3 måneder ELLER Præmature spædbørn fra > 44 uger til < 53 uger PMA 30 mg/kg ceftazidim	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
Præmature nyfødte og spædbørn fra 26 til ≤ 44 uger PMA	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

20 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.