

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zavicefta 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur ceftazidim pentahydrat sem jafngildir 2 g ceftazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 167,3 mg af ceftazidimi og 41,8 mg af avibactami (sjá kafla 6.6).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hettuglas inniheldur 6,44 mmól af natríum (u.þ.b. 148 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvít til gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zavicefta er ætlað til meðferðar á eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Flóknum sýkingum í kviðarholi
- Flóknum þvagfærasýkingum, þ.m.t. nýra- og nýraskjódubólga
- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélátengdri lungnabólgu

Zavicefta er einnig ætlað til meðferðar á sýkingum vegna loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá fullorðnum sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Taka þarf tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun bakteriulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagt er að nota Zavicefta til meðferðar á sýkingum vegna loftháðra Gram-neikvæðra lífvera hjá fullorðnum sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika einungis eftir ráðgjöf læknis með viðeigandi reynslu í meðferð smitsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Í töflu 1 er sýndur ráðlagður skammtur í bláæð fyrir sjúklinga með áætlaða kreatínín úthreinsun (CrCl) ≥ 51 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla 1 Ráðlagður skammtur í bláæð fyrir sjúklinga með áætlaða kreatínín úthreinsun ≥ 51 ml/mín.¹

Tegund sýkingar	Skammtur af ceftazidimi/avibactami	Tíðni	Innrennslistími	Meðferðarlengd
Flóknar sýkingar í kviðarholi ^{2,3}	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	5-14 sólarhringar
Flóknar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýra- og nýraskjöldubólga ³	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	5-10 sólarhringar ⁴
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga ³	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	7-14 sólarhringar
Sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika ^{2,3}	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Fer eftir alvarleika sýkingar, sýkingarvaldinum og klínískri og bakteríufræðilegri framvindu hjá sjúklingi ⁵

¹ Kreatínín úthreinsun áætluð með því að nota Cockcroft-Gault formúluna

² Á að nota samhliða metronidazoli þegar þekkt er eða grunur er um að loftfælnir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu

³ Á að nota samhliða bakteríudrepandi lyfi gegn Gram-jákvæðum sýklum þegar þekkt er eða grunur er um að þeir stuðli að sýkingarferlinu

⁴ Heildar meðferðarlengdin sem er sýnd getur falið í sér Zavicefta í bláæð og í kjölfarið viðeigandi meðferð til inntöku

⁵ Mjög takmörkuð reynsla er af notkun Zavicefta lengur en í 14 daga

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 51 - ≤ 80 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Í töflu 2 er sýnd ráðlögð skammtaaðlögun hjá sjúklingum með áætlaða kreatínín úthreinsun ≤ 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4. og 5.2).

Tafla 2 Ráðlagðir skammtar í bláæð hjá sjúklingum með áætlaða kreatínín úthreinsun (CrCL) ≤ 50 ml/mín.¹

Áætluð CrCL (ml/mín.)	Skammtur ²	Tíðni	Innrennslistími
31-50	1 g/0,25 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.
16-30	0,75 g/0,1875 g	Á 12 klst. fresti	2 klst.
6-15	0,75 g/0,1875 g	Á 24 klst. fresti	2 klst.
Með nýrnasjúkdóm á lokastigi þ.m.t. í blóðskilun ³	0,75 g/0,1875 g	Á 48 klst. fresti	2 klst.

¹ CrCL metið með Cockcroft-Gault aðferð

² Ráðleggingar um skammta eru byggðar á lyfjahvarfalíkani

³ Cefazidim og avibactam skiljast út með blóðskilun (sjá kafla 4.9 og 5.2). Lyfjagjöf Zavicefta á blóðskilunardögum skal fara fram eftir að blóðskilun lýkur.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Zavicefta er gefið með innrennsli í bláæð á 120 mínútum í 100 ml innrennslisrúmmáli.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir einhverju bakteríulyfi af cefalosporin flokki.

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð, alvarleg húðviðbrögð) fyrir einhverri annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja (t.d. penicillini, monobactami eða carbapenemum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð eru hugsanleg (sjá kafla 4.3 og 4.8). Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir skal hætta meðferð með Zavicefta samstundis og hefja viðeigandi bráðameðferð.

Áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um hvort sjúklingurinn hafi sögu um ofnæmisviðbrögð við ceftazidimi, við öðrum cefalosporinum eða einhverri annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja. Gæta skal varúðar ef ceftazidim/avibactam er gefið sjúklingum með sögu um ofnæmi sem ekki er alvarlegt, fyrir penicillinum, monobactamlyfjum eða carbapenemum.

Niðurgangur af völdum *Clostridium difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi af völdum *Clostridium difficile* við notkun ceftazidims/avibactams og getur alvarleiki verið á bilinu vægur til lífshættulegur. Hafa skal þessa sjúkdómsgreiningu í huga hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á eða eftir gjöf Zavicefta (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með Zavicefta og gefa sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki má gefa lyf sem hindra þarmahreyfingar.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftazidims og avibactams er um nýru, því skal minnka skammtinn í samræmi við hversu mikið skert nýrnastarfsemi er (sjá kafla 4.2). Stöku sinnum hefur verið greint frá taugafræðilegum afleiðingum, þ.m.t. skjálfta, vöðvarkrakampa, síflogum án krampa, krampa, heilakvilla og dáí, við notkun ceftazidims þegar skammturinn hefur ekki verið minnkaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að fylgjast náið með áætlaðri kreatínínúthreinsun. Hjá sumum sjúklingum getur kreatínínúthreinsun sem er metin út frá kreatíníni í sermi breyst fljótt, sérstaklega snemma í meðferð sýkingarinnar.

Eiturverkanir á nýru

Samhliðameðferð með stórum skömmtum af cefalosporinum og lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru, eins og aminoglycosidum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. furosemidi), getur haft aukaverkanir á nýrnastarfsemi.

Mótefnavending á beinu andglóbúlínprófi (DAGT eða Coombs próf) og hugsanleg hættu á rauðalosblóðleysi

Notkun ceftazidims/avibactams getur valdið því að beint andglóbúlínpróf verði jákvætt (DAGT eða Coombs próf) sem getur truflað krossspröfun á blóði og/eða getur valdið sjálfnæmisrauðalosblóðleysi af völdum lyfja (sjá kafla 4.8). Þó að mótefnavending á beinu andglóbúlínprófi hjá sjúklingum sem fengu Zavicefta væri mjög algeng í klínískum rannsóknum (áætlað bil mótefnavendingar í III. stigs rannsóknum var 3,2% til 20,8% hjá sjúklingum með neikvætt Coombs próf í upphafi og a.m.k eitt próf í eftirfylgni) voru engin merki um blóðlýsu hjá sjúklingum sem mynduðu jákvæð bein andglóbúlínpróf meðan á meðferð stóð. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að rauðalosblóðleysi geti komið fyrir í tengslum við meðferð með Zavicefta. Rannsaka á þennan möguleika hjá sjúklingum þar sem blóðleysi kemur fram meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Zavicefta.

Takmörkun klínískra gagna

Klínískar rannsóknir á verkun og öryggi Zavicefta hafa verið gerðar á flóknum sýkingum í kviðarholi, flóknum þvagfærasýkingum og lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi (þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu).

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Í tveimur rannsóknum á sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi var algengasta greiningin (um það bil 42%) sprunginn botnlangi eða ígerð við botnlanga. Um það bil 87% sjúklinga voru með APACHE II stig ≤ 10 og 4,0% voru með blóðsýkingu (bacteraemia) í upphafi. Dauðsfall varð hjá 2,1% (18/857) sjúklinga sem fengu Zavicefta og metronidazol og hjá 1,4% (12/863) sjúklinga sem fengu meropenem.

Í undirhópi með grunnildi kreatínínúthreinsunar 30 til 50 ml/mín. varð dauðsfall hjá 16,7% (9/54) sjúklinga sem fengu Zavicefta og metronidazol og hjá 6,8% (4/59) sjúklinga sem fengu meropenem. Sjúklingar með kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín. fengu lægri skammt af Zavicefta en ráðlagður er hjá sjúklingum í þessum undirhópi.

Flóknar þvagfærasýkingar

Í tveimur rannsóknum á sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar voru 381/1091 (34,9 %) sjúklingar með flóknar þvagfærasýkingar án nýra- og nýraskjöldubólgu í upphafi rannsóknar en 710 (65,1%) voru með bráða nýra- og nýraskjöldubólgu (mMITT þýði). Samtals 81 sjúklingur (7,4%) með flókna þvagfærasýkingu var með blóðsýkingu í upphafi.

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga

Í einni rannsókn hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi voru 280/808 (34,7%) með öndunarvélatengda lungnabólgu og 40/808 (5,0%) voru með blóðsýkingu við upphaf rannsóknar.

Sjúklingar með takmarkaða meðferðarmöguleika

Notkun ceftazidims/avibactams til meðferðar hjá sjúklingum með sýkingar af völdum Gram-neikvæðra loftháðra sýkingarvalda með takmarkaða meðferðarmöguleika er byggð á reynslu af ceftazidimi einu og sér og á greiningu á lyfjahvarfa/lyfhrifa tengslum ceftazidims/avibactams (sjá kafla 5.1).

Virknisvið ceftazidimids/avibactams

Ceftazidim hefur litla eða enga virkni gegn meirihluta Gram-jákvæðra baktería og loftfælinna baktería (sjá kafla 4.2 og 5.1). Notaða viðbótar bakteriulyf þegar þekkt er eða grunur er um að þessir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu.

Í hömlunarsviði avibactams eru mörg ensímanna sem óvirkja ceftazidim, þ.á m. beta-laktamasi af Ambler flokki A og beta-laktamasi af flokki C. Avibactam hamlar ekki ensímum af flokki B (málm-beta-laktamasar) og getur ekki hamlað mörgum ensímum af flokki D (sjá kafla 5.1).

Ónæmir sýklar

Langtíma notkun getur leitt til ofvaxtar á ónæmum sýklum (t.d. enterokokkum, sveppum), sem getur gert hlé á meðferð nauðsynlegt eða aðrar viðeigandi aðgerðir.

Milliverkanir við rannsóknastofupróf

Ceftazidim gæti truflað aðferðir sem byggja á afoxun kopars (Benedicts, Fehlings, Clinitest) til að greina sykur í þvagi og gæti valdið fölsku jákvæðu svári. Ceftazidim truflar ekki ensímpróf fyrir sykri í þvagi.

Natríumskert fæði

Hvert hettuglas inniheldur samtals 6,44 mmól af natríum (u.þ.b. 148 mg), sem jafngildir 7,4% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). Hámarks ráðlagður dagskammtur af þessu lyfi jafngildir 22,2% af ráðlagðri hámarksneyslu natríums á dag skv. WHO.

Taka þarf tillit til þessa þegar Zavicefta er gefið sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro er avibactam hvarfefni OAT1 og OAT3 ferja sem gæti átt þátt í virkri upptöku avibactams úr blóði og því haft áhrif á útskilnað þess. Probenecid (öflugur OAT hemill) hamlar þessa upptöku um 56% til 70% *in vitro* og gæti þess vegna breytt brotthvarfi avibactams. Vegna þess að klínískar rannsóknir á milliverkunum avibactams og probenecids hafa ekki verið gerðar er samhliðanotkun avibactams og probenecids ekki ráðlögð.

Avibactam sýndi ekki marktæka hömlun á sýtókróm P450 ensímum *in vitro*. Avibactam og ceftazidim sýndu ekki örvun á sýtókróm P450 *in vitro* við klínískt mikilvæga þéttni. Á klínískt mikilvæga útsetningarbilinu hömluðu avibactam og ceftazidim ekki aðalferjum nýrna eða lifrar, því er talinn lítill möguleiki á milliverkunum milli þessara ferla.

Klínísk gögn hafa sýnt fram á að engin milliverkun er milli ceftazidims og avibactams, og milli ceftazidims/avibactams og metronidazols.

Aðrar tegundir milliverkana

Samhliðameðferð með háum skömmtum af cefalosporinum og lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru, eins og aminoglycosidum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. furosemidi), getur haft aukaverkanir á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Chloramphenicol hefur virkni ceftazidims og annarra cefalosporina *in vitro*. Ekki er vitað hvort þetta hefur klíníska þýðingu en vegna möguleikans á hamlandi áhrifum *in vivo* á að forðast samhliðanotkun þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir með ceftazidimi benda ekki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Dýrarannsóknir með avibactami hafa sýnt eiturverkanir á æxlun án vísbendinga um vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Ceftazidim/avibactam á aðeins að nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

Brjóstgjöf

Ceftazidim skilst út í brjóstamjólki í litlu magni. Ekki er vitað hvort avibactam skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ceftazidimi/avibactami.

Frjósemi

Áhrif ceftazidims/avibactams á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr dýrarannsóknunum með ceftazidimi. Dýrarannsóknir með avibactami benda ekki til skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir geta komið fyrir (t.d. sundl) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eftir lyfjagjöf Zavicefta (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í sjö II. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum fengu 2.024 fullorðnir sjúklingar meðferð með Zavicefta. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með Zavicefta voru jákvæð bein Coombs próf, ógleði og niðurgangur. Ógleði og niðurgangur voru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil.

Tafla með aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með ceftazidimi einu og sér og/eða í öllum II. stigs og III. stigs rannsóknunum með Zavicefta. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Tíðniflokkun er fengin frá aukaverkunum og/eða frávikum á rannsóknarstofu sem geta mögulega haft klíniska þýðingu, og er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 3 Tíðni aukaverkana eftir líffæraflokkum

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking (þ.m.t. leggangabólga og þruska í munni)	Ristilbólga af völdum <i>Clostridium difficile</i> Sýndarhimnu-ristilbólga		
Blóð og eitlar	Jákvæð bein Coombs próf	Rauðkyrningager Blóðflagnager Blóðflagnafæð	Daufkyrninga-fæð Hvítfrumna-fæð Fjölgun eítílfrumna í blóði		Kyrningaleysi Rauðalos-blóðleysi
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmisviðbrögð
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl	Náladofi		
Meltingarfæri		Niðurgangur Kviðverkur Ógleði Uppköst	Bragðskyns-truflun		
Lifur og gall		Hækkun á alanín aminotransferasa Hækkun á aspartat aminotransferasa Hækkun á alkalískum fosfátasa í blóði Hækkun á gamma-glutamyl-transferasa Hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði			Gula

Húð og undirhúð		Dröfnu-örðu-útbrot Ofsakláði Kláði			Eitrunardreplós húðþekju Stevens-Johnson heilkenni Regnbogaróðarþot Ofnæmisbjúgur Lyfjaviðbrögð með rauð-kyrningageri og altækum einkennum (DRESS)
Nýru og þvaghæði			Hækkun á kreatíníni í blóði Hækkun á þvagefni í blóði Bráð nýrnabilun	Píplu- og millivefs-nýrnabólga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Segamyndun á stungustað Bláæðabólga á stungustað Hiti			

Börn

Mat á öryggi hjá börnum er byggt á öryggisupplýsingum úr 1 rannsókn þar sem 61 barn á aldrinum frá 3 ára til yngri en 18 ára með flóknar sýkingar í kviðarholi var gefið Zavicefta. Á heildina litið var öryggi hjá þessu 61 barni svipað og það sem kom fram hjá fullorðnum með flóknar sýkingar í kviðarholi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun með ceftazidimi/avibactami getur haft taugafræðilegar afleiðingar þ.m.t. heilakvilla, krampa og dá, af völdum ceftazidims.

Minnka má sermisþétni ceftazidims með blóðskilun eða kviðskilun. Á 4 klst. blóðskilunartíma var 55% af avibactamskammti fjarlægður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, ceftazidim, samsetningar, ATC-flokkur: J01DD52

Verkunarháttur

Ceftazidim hindrar myndun peptidoglycan bakteríuveggjar eftir bindingu við penicillin-bindiprótein (PBP), sem leiðir til sundrunar bakteríuveggjar og dauða bakteríunnar. Avibactam er beta-laktamasahemill, ekki af beta-laktamgerð, sem verkar með því að mynda samgild tengi við ensímið sem er stöðugt gegn vatnsrofi. Það hamlar bæði Ambler beta-laktamösum af flokki A og flokki C og sumum ensímum af flokki D, þ.á m. beta-laktamösum með útvíkkað virknisvið (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL), KPC og OXA-48 carbapenemösum og AmpC ensímum. Avibactam hamlar ekki ensímum af flokki B (málm-beta-laktamasar) og getur ekki hamlað mörgum ensímum af flokki D.

Ónæmi

Ónæmisferlar baktería sem geta hugsanlega haft áhrif á ceftazidim/avibactam geta verið stökkbreytt eða áunnin penicillin-bindiprótein, minna gegndræpi ytri himnu fyrir öðru hvoru efnanna, virkt útflæði á öðru hvoru efnanna og beta-laktamasa ensím sem hömlun avibactams verkar ekki á og geta valdið vatnsrofi á ceftazidimi.

Bakteríudrepani verkun samhliða öðrum bakteríulyfjum

Hvorki var sýnt fram á samverkun né mótverkun í *in vitro* rannsóknum á samsettri lyfjagjöf ceftazidims/avibactams og metronidazols, tobramysins, levofloxasins, vancomysins, linezolidis, colistins og tigecyclins.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)) samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) fyrir ceftazidim/avibactam eru eftirfarandi:

Bakteríur	Næmi	Ónæmi
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Örverueyðandi áhrif ceftazidims gegn sérstökum sýklum hafa reynst vera með mesta samsvörun við hlutfall tíma sem þéttni óbundins lyfs er yfir lágmarksheftistyrk ceftazidims/avibactams á skammtabilinu (%fT >MIC af ceftazidim/avibactam). Fyrir avibactam er PK-PD stuðull hlutfall tíma sem þéttni óbundins lyfs er yfir þröskuldspéttni á skammtabilinu (%fT >C_T).

Klínísk verkun gegn tilteknum sýklum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn eftirfarandi sýklum sem voru næmir fyrir ceftazidimi/avibactami *in vitro*.

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Gram-neikvæðar bakteríur

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

Flóknar þvagfærasýkingar

Gram-neikvæðar örverur

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

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélátengd lungnabólga

Gram-neikvæðar örverur

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

Klínísk verkun hefur ekki verið staðfest gegn eftirvarandi sýklum sem geta átt við samþykktar ábendingar þó að rannsóknir *in vitro* bendi til þess að þeir geti verið næmir fyrir ceftazidimi/avibactami ef áunnir ónæmisferlar eru ekki til staðar.

Gram-neikvæðar örverur

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

In-vitro upplýsingar benda til þess að eftirfarandi tegundir sé ekki næmar fyrir ceftazidimi/avibactami.

- *Staphylococcus aureus* (sem er næmur og ónæmur fyrir methicillini)
- Loftfælnar örverur
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zavicefta hjá einum eða fleiri undirhópum barna á meðferð við sýkingum í kviðarholi, þvagfærasýkingum, lungnabólgu og sýkingum af völdum Gram-neikvæðra baktería (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Próteinbinding ceftazidims hjá mönnum er u.þ.b. 10% og avibactams u.þ.b. 8%. Dreifingarrúmmál ceftazidims við jafnvægi voru u.þ.b. 22 l og avibactams u.þ.b. 18 l, hjá heilbrigðum fullorðnum eftir marga skammta af 2.000 mg/500 mg ceftazidim/avibactam í innrennsli yfir 2 klst. á 8 klst. fresti. Bæði ceftazidim og avibactam komast í vökva í þekjuvef í berkjum hjá mönnum (human bronchial epithelial lining fluid, ELF) að sama marki með þéttni u.þ.b. 30% af því sem er í blóðvökva. Tímasnið þéttni í ELF og plasma er svipað.

Ceftazidim kemst illa yfir heilbrigðan blóð-heila-þröskuld. Þéttni ceftazidims er 4 til 20 mg/l eða hærra í heila- og mænuvökva þegar heilahimnurnar eru bólgnar. Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á hvort avibactam kemst yfir blóð-heila-þröskuld, hins vegar var útsetning í heila- og mænuvökva, hjá kaninum með bólgnar heilahimnur, fyrir ceftazidimi 43% og avibactami 38% af plasma AUC. Ceftazidim fer auðveldlega yfir fylgi og skilst út í brjóstamjól.

Umbrot

Ceftazidim umbrotnar ekki. Umbrot á avibactam sáust ekki í lifrarsýnum manna (netbólur og lifrarfrumur). Óbreytt avibactam var stærsti lyfjatengdi þátturinn í mannaplasmu og þvagi eftir gjöf [¹⁴C]-avibactams.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir bæði ceftazidim og avibactam er u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf í bláæð. Ceftazidim skilst óbreytt út í þvagi með gauklasíun; u.þ.b. 80-90% af skammtinum skilst út í þvagi á innan við 24 klst. Avibactam skilst óbreytt út í þvagi með nýrnaúthreinsun u.þ.b. 158 ml/mín., sem bendir til virkrar pípluseytingar til viðbótar við gauklasíun. U.þ.b. 97% af avibactam skammtinum skilst út í þvagi, 95% á innan við 12 klst. Minna en 1% af ceftazidimi skilst út í galli og minna en 0,25% af avibactami skilst út í hægðum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf bæði ceftazidims og avibactams eru u.þ.b. línuleg á skammtabilinu sem var rannsakað (50 mg til 2.000 mg) í stakri lyfjagjöf í bláæð. Uppsöfnun á ceftazidimi eða avibactami sást ekki að neinu marki eftir mörg innrennsli í bláæð með 2.000 mg/500 mg af ceftazidimi/avibactami á 8 klst. fresti í allt að 11 sólarhringa hjá heilbrigðum fullorðnum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftazidims og avibactams er minna hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Meðalaukning á AUC fyrir avibactam eru 3,8-föld og 7-föld hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Væg til miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ceftazidims hjá einstaklingum sem fengu 2 g í bláæð á 8 klst. fresti í 5 sólarhringa, svo framarlega sem nýrnastarfsemi var ekki skert. Lyfjahvörf ceftazidims hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest.

Lyfjahlvörf avibactams hjá sjúklingum með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Vegna þess að ceftazidim og avibactam virðast ekki gangast undir mikil umbrot í lifur er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á altæka úthreinsun á báðum virku efnunum.

Aldraðir sjúklingar (≥65 ára)

Minni úthreinsun á ceftazidimi sást hjá öldruðum sjúklingum sem var fyrst og fremst vegna aldurstengdrar minnkunar á úthreinsun nýrna á ceftazidimi. Meðal helmingunartími brotthvarfs ceftazidims var á bilinu 3,5 til 4 klst. eftir stakan 2 g skammt í bláæð á 12 klst. fresti hjá öldruðum sjúklingum 80 ára eða eldri.

Eftir stakan skammt í bláæð af 500 mg avibactam gefinn sem 30 mínútna inndæling í bláæð var helmingunartími avibactams hjá þeim öldruðu hægari, sem getur verið vegna aldurtengdrar minnkunar á úthreinsun nýrna.

Kyn og kynþáttur

Kyn eða kynþáttur hafa ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahlvörf ceftazidims/avibactams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ceftazidim

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun eða eiturverkunum á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með ceftazidimi.

Avibactam

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðaeefni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með avibactami.

Eiturverkanir á æxlun

Hjá unगाfullum kanínum sem fengu avibactam 300 og 1.000 mg/kg/sólarhring var skammtaháð lægri meðalþyngd fósturs og seinkuð beinmyndun, mögulega tengd eituráhrifum á móður. Útsetning í plasma við NOAEL móður og fósturs (100 mg/kg/sólarhring) benda til miðlungsmikilla til lágra öryggismarka.

Hjá rottum sást engar aukaverkanir á þroska fósturvísis/fósturs eða frjósemi. Eftir lyfjagjöf avibactams á meðgöngu og mjólkurgjafartíma hjá rottum sást engin áhrif á lifun unga, vöxt eða þroska, en það var aukning á tíðni víkkunar nýrnaskjóðu og þvagpípu hjá færri en 10% rottuunga við útsetningu móður meiri eða jafnt og u.þ.b. 1,5-falda útsetningu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkarbónat (vatnsfrítt)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Stofn (þurrt duft)

3 ár

Eftir blöndun

Blandað hettuglas á að nota þegar í stað.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 24 klst. við 2-8°C og síðan í allt að 12 klst. við lægri hita en 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og má yfirleitt ekki vera lengri en 24 klst. við 2-8°C, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

20 ml hettuglas úr gleri (gerð I) lokað með gúmmítappa (halobutyl) og álinnsigli með smelluloki.

Lyfið er fáanlegt í pakkningum með 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stofninn (duftið) verður að blanda með vatni fyrir stungulyf og þykknið sem myndast við það þarf síðan tafarlaust að þynna fyrir notkun. Blönduð lausnin er fölgul lausn og án agna.

Viðhafa skal staðlaðar aðferðir með smitgát við blöndun og lyfjagjöf lausnarinnar.

1. Setjið sprautunálina í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af vatni fyrir stungulyf.
2. Dragið nálinu út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
3. Ekki má stinga gaslosunarnál í fyrr en lyfið er uppleyst. Stingið gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi.
4. Flytjið tafarlaust allt innihaldið (u.þ.b. 12,0 ml) af tilbúnu lausninni yfir í innrennslispoka. Minni skömmtum má ná með því að flytja viðeigandi rúmmál af tilbúnu lausninni í innrennslispoka, byggt á innihaldi af ceftazidimi 167,3 mg/ml og avibactami 41,8 mg/ml. 1.000 mg/250 mg skammti er náð með 6,0 ml af lausninni og 750 mg/187,5 mg skammti er náð með 4,5 ml af lausninni.

Athugið: Til að viðhalda sóttþreinsun lyfsins er mikilvægt að nál til gaslosunar sé ekki stungið í gegnum tappann á hettuglasinu fyrr en lyfið er að fullu uppleyst.

Blanda á hettuglös með ceftazidimi/avibactami dufti með 10 ml af vatni fyrir stungulyf, og hrista þar til innihaldið leysist upp. Innrennslispoki má innihalda eitthvað af eftirfarandi: natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn, natríumklóríð 4,5 mg/ml og glúkósa 25 mg/ml stungulyf, lausn (0,45% natríumklóríð og 2,5% glúkósi) eða Ringer-laktatlausn. Nota má

100 ml innrennslispoka til að útbúa innrennslið, miðað við rúmmálsþörf sjúklingsins. Heildartíminn sem má líða frá því blöndun hefst og þar til undirbúningi innrennslis í bláæð er lokið má ekki vera lengri en 30 mínútur.

Hvert hettuglas er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1109/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

24. júní 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ÍTALÍA

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
ceftazidim/avibactam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur ceftazidim pentahydrat sem jafngildir 2 g ceftazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur natríumkarbónat - sjá fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Þynnið fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1109/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g þykkisstofn
ceftazidim/avibactam
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

ceftazidim 2 g/avibactam 0,5 g

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zavicefta 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ceftazidime/avibactam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zavicefta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zavicefta
3. Hvernig nota á Zavicefta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zavicefta
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zavicefta og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zavicefta

Zavicefta er sýklalyf sem inniheldur tvö virk efni ceftazidim og avibactam.

- Ceftazidim tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast cefalosporin. Það getur drepit margar tegundir af bakteríum.
- Avibactam er „beta-laktamasa hemill“ sem hjálpar ceftazidimi að drepa sumar bakteríur sem það getur ekki drepit eitt og sér.

Við hverju er Zavicefta notað

Zavicefta er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla:

- sýkingar í maga og þörmum (kviðarhol)
- sýkingar í þvaggblöðru eða nýrum svokallaðar „þvaggfærasýkingar“
- sýkingu í lungum sem kallast „lungnabólga“
- sýkingar af völdum baktería sem önnur sýklalyf geta hugsanlega ekki drepit

Hvernig Zavicefta virkar

Zavicefta virkar með því að drepa ákveðnar tegundir af bakteríum, sem geta valdið alvarlegum sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Zavicefta

Ekki má nota Zavicefta ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir ceftazidimi, avibactami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum cefalosporin sýklalyfjum
- þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð fyrir öðrum sýklalyfjum sem tilheyra penicillinum eða carbapenemum

Ekki nota Zavicefta ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Zavicefta.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zavicefta er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð (jafnvel aðeins húðútbrot) vegna annarra sýklalyfja sem tilheyra penicillinum eða carbapenemum
- þú ert með nýrnásjúkdóm – lækurinn gæti gefið þér minni skammt til að tryggja að þú fái ekki of mikið af lyfinu. Það gæti valdið einkennum eins og krömpum (sjá kaflann **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**)

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Zavicefta.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur.

Aðrar sýkingar

Það er lítil möguleiki á að þú gætir fengið aðra sýkingu af völdum annarrar bakteríu á meðan eða eftir meðferð með Zavicefta. Þetta gæti verið þruska (sveppasýking í munni eða á kynfærum).

Rannsóknarstofupróf

Segðu læknum frá því að þú sért að nota Zavicefta ef þú þarft að gangast undir einhverjar rannsóknir. Það er vegna þess að þú gætir fengið óeðlilegar niðurstöður í rannsókn sem kallast „DAGT“ eða „Coombs“. Þessi rannsókn leitar að mótefnum sem berjast gegn rauðu blóðkornunum.

Zavicefta getur einnig haft áhrif á niðurstöður sumra þvagprófana fyrir sykri. Segðu þeim sem tekur sýnið að þú hafir fengið Zavicefta.

Börn og unglingar

Ekki má nota Zavicefta fyrir börn og unglunga. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort öruggt sé að nota lyfið fyrir þessa aldurshópa.

Notkun annarra lyfja samhliða Zavicefta

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum frá því áður en þú notar Zavicefta ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- sýklalyf sem kallast chloramphenicol
- tegund sýklalyfja sem kallast aminoglycosid – eins og gentamicin, tobramycin
- þvagræsilyf sem kallast furosemid
- lyf gegn þvagsýrugigt sem kallast probenecid

Segðu læknum frá því áður en Zavicefta er notað ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Zavicefta getur valdið svima. Það getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla.

Zavicefta inniheldur natríum

Hámarks ráðlagður dagskammtur af þessu lyfi inniheldur 444 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti). Þetta jafngildir 22,2% af ráðlögðum heildardagsskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þér hefur verið ráðlagt að vera á saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á Zavicefta

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Zavicefta.

Hve mikið á að nota

Ráðlagður skammtur er eitt hettuglas (2 g af ceftazidimi og 0,5 g af avibactami) á 8 klst. fresti.

Lyfið er gefið sem innrennsli í bláæð – það mun taka u.þ.b. 2 klst.

Meðferðartími er yfirleitt 5 til 14 sólarhringar, fer eftir tegund sýkingar og hvernig þú svarar meðferð.

Einstaklingar með nýrnasjúkdóm

Ef þú hefur nýrnasjúkdóm gæti læknirinn minnkað skammtinn. Það er vegna þess að Zavicefta fer úr líkamanum um nýrun.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Zavicefta þannig að ólíklegt er að þú fái rangan skammt. Hins vegar skaltu tafarlaust segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð aukaverkanir eða heldur að þér hafi verið gefið of mikið af Zavicefta. Ef þú færð of mikið af Zavicefta gæti það haft áhrif á heilann og valdið krömpum og dái.

Ef gleymist að nota Zavicefta

Ef þú heldur að skammtur hafi gleymst skammt skaltu þegar í stað segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú tekur eftir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum sem eru alvarlegar – þú gætir þurft á lækni meðferð að halda tafarlaust:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð – einkenni geta verið skyndileg bólga í vörum, andliti, hálsi eða tungu, veruleg útbrot eða önnur veruleg húðviðbrögð, erfiðleikar við að gleypa eða anda. Þessi viðbrögð geta verið lífshættuleg.
- niðurgangur sem versnar stöðugt eða hættir ekki, eða hægðir sem innihalda blóð eða slím – þetta getur komið fyrir á meðan eða eftir að meðferð með Zavicefta er stöðvuð. Ekki taka lyf sem stöðva eða hægja á iðrahreyfingum ef þetta gerist.

Þú skalt tafarlaust láta læknum vita ef þú tekur eftir einhverri af alvarlegu aukaverkunum hér á undan.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú tekur eftir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- óeðlilegar niðurstöður á rannsókn sem kallast „DAGT“ eða „Coombs“. Þessi rannsókn leitar að mótefnum sem berjast gegn rauðu blóðkornunum. Þetta getur hugsanlega valdið blóðleysi (sem getur valdið þreytu) og gulu (gulnun húðar og augna)

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- sveppasýkingar, þ. á m. í munn og leggöngum

- breyting á fjölda sumra tegunda af blóðfrumum (kallaðar rauðkyrningar og blóðflögur) - sést í blóðrannsóknnum
- höfuðverkur
- svimi
- ógleði eða uppköst
- kviðverkur
- niðurgangur
- aukning á fjölda sumra einsíma sem framleidd eru í lifur - sést í blóðrannsóknnum
- upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)
- kláði
- roði, verkur eða bólga á staðnum sem Zavicefta er gefið í bláæð
- hiti

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- aukning á fjölda rauðra blóðfrumna (kallaðar eítílfrumur) - sést í blóðrannsóknnum
- minnkun á fjölda sumra tegunda af blóðfrumum (kallaðar hvítfrumur) - sést í blóðrannsóknnum
- náladofi eða dofi
- vont bragði í munnum
- aukning á gildum sumra efna í blóði (kallast kreatínín og þvagefni). Þau sýna hversu vel nýrun starfa.

Koma örsjaldan fyrir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum)

- bólga í hluta nýrans sem skerðir eðlilega starfsemi þess

Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- marktæk minnkun á tegund hvítra blóðfrumna sem berst gegn sýkingum - sést í blóðrannsóknnum
- minnkun á fjölda rauðra blóðfrumna (rauðalosblóðleysi) - sést í blóðrannsóknnum
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá **Alvarlegar aukaverkanir** á undan)
- gulnun á augnhvítum eða húð
- skyndileg veruleg útbrot eða blóðrumyndun eða flögnun húðar, mögulega fylgir hár hiti eða liðverkir (þetta geta verið einkenni um alvarlegri sjúkdóma svo sem eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt eða ástand sem kallað er DRESS, lyfjaviðbrögð með rauðkyrningageri og altækum einkennum)
- bólga undir húð, sérstaklega vörum og kringum augun

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú tekur eftir einhverri af aukaverkunum hér á undan.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zavicefta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zavicefta inniheldur

- Virku innihaldsefni eru ceftazidim og avibactam. Hvert hettuglas inniheldur ceftazidim pentahydrat sem jafngildir 2 g ceftazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.
- Annað innihaldsefni er natríumkarbónat (vatnsfrítt).

Lýsing á útliti Zavicefta og pakkningastærðir

Zavicefta er hvítur til gulur stofn fyrir innrennislisþykkni, lausn í hettuglasi. Það er fáanlegt í pakkningum með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Írland

Framleiðandi

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer spol s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer România 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 PFE Finland Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Mikilvægt: Vinsamlega lesið samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfinu er ávísað.

Viðhafa skal smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin. Innihaldi Zavicefta hettuglass á að blanda með 10 ml af vatni fyrir stungulyf. Leiðbeiningar um blöndun Zavicefta hettuglass eru hér á eftir:

Skammtastyrkur ceftazidims/avibactams (mg)	Rúmmál af þynningarlausn sem bæta á við (ml)	Styrkur ceftazidime/avibactam um það bil (mg/ml)	Magn sem draga á upp
2.000/500	10	167,3/41,8	Heildarrúmmál

1. Setjið sprautunálina í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af vatni fyrir stungulyf.
2. Dragið nálina út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
3. Ekki má stinga gaslosunarnál í fyrr en lyfið er uppleyst. Stingið gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi.
4. Flytjið tafarlaust allt innihaldið (u.þ.b. 12,0 ml) af tilbúnu lausninni yfir í innrennslispoka. Minni skömmtum má ná með því að flytja viðeigandi rúmmál af tilbúnu lausninni í innrennslispoka, byggt á innihaldi af ceftazidimi 167,3 mg/ml og avibactami 41,8 mg/ml. 1.000 mg/250 mg skammti er náð með 6,0 ml af lausninni og 750 mg/187,5 mg skammti er náð með 4,5 ml af lausninni.

Athugið: til að viðhalda sótthreinsun lyfsins er mikilvægt að nál til gaslosunar sé ekki stungið í gegnum tappann á hettuglasinu fyrr en lyfið er að fullu uppleyst.

Þynna þarf blönduðu lausnina enn frekar til að útbúa Zavicefta innrennslislausn. Nota má 100 ml innrennslispoka til að útbúa innrennslid, miðað við rúmmálsþörf sjúklingsins. Viðeigandi þynningarlausnir fyrir innrennslislyfið geta verið: natríumklóríd 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, glúkósi 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn, natríumklóríd 4,5 mg/ml og glúkósi 25 mg/ml stungulyf, lausn (0,45% natríumklóríd og 2,5% glúkósi) eða Ringer-laktatlausn. Lausnina á að gefa á 120 mínútum.

Blöndunartíminn er minna en 2 mínútur. Blandið varlega og kannið hvort innihaldið sé að fullu uppleyst. Heildartíminn sem má líða frá því blöndun hefst og þar til undirbúningi innrennslis í bláæð er lokið má ekki vera lengri en 30 mínútur. Lyf sem gefin eru með inndælingu á að sjónskoða með tilliti til agna áður en lyfin eru gefin.

Zavicefta innrennslislausnin er fölgul lausn og án agna.

Rannsóknir hafa sýnt að Zavicefta innrennslislausnir eru stöðugar í allt að 12 klst. við stofuhita. Einnig eru þær stöðugar í allt að 24 klst. í kæli. Þegar búið er að færa lyfið úr kæli í stofuhita verður að nota þynnta lyfið innan 12 klst. Heildarstöðugleiki við notkun frá blöndun til lyfjagjafar má ekki fara yfir 36 klst. (24 klst. við 2-8°C plús 12 klst. við herbergishita).

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust nema blöndun og þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Rannsóknir á samrýmanleika Zavicefta með öðrum lyfjum hafa ekki verið gerðar. Ekki má blanda Zavicefta saman við eða bæta því við lausnir sem innihalda önnur lyf.

Hvert hettuglas er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.