

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zavicefta 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πενταϋδρική κεφταζιντίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο αβιμπακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιμπακτάμης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 167,3 mg κεφταζιντίμη και 41,8 mg αβιμπακτάμη (βλ. παράγραφο 6.6).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το Zavicefta περιέχει περίπου 146 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Κόνις λευκή έως κίτρινη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zavicefta ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (cIAI)
- Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη (cUTI), συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας
- Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP)

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συσχέτιση με, ή επί υποψίας συσχέτισης με, οποιαδήποτε από τις παραπάνω λοιμώξεις.

Το Zavicefta ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση με περιορισμένες επιλογές θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστάται το Zavicefta να χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση με περιορισμένες επιλογές θεραπείας μόνο μετά από συμβουλή γιατρού με κατάλληλη εμπειρία στην αντιμετώπιση λοιμωδών νόσων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Δοσολογία σε ενήλικες με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ενήλικες με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για ενήλικες με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης CrCL > 50 ml/min¹

Τύπος λοίμωξης	Δόση Κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-14 ημέρες
cUTI, συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-10 ημέρες ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	7-14 ημέρες
Βακτηριαμία που συσχετίζεται, ή επί υποψίας συσχέτισης με οποιαδήποτε από τις παραπάνω λοιμώξεις	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι συμβατή με την εστία της λοίμωξης.
Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας ^{2,3}	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	Καθοδηγούμενη από τη σοβαρότητα της λοίμωξης, το(α) παθογόνο(α) και την κλινική και βακτηριολογική πρόοδο του ασθενούς ⁵

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault.

² Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα που συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

³ Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα δραστικό έναντι Gram θετικών παθογόνων όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

⁴ Η συνολική διάρκεια που δεικνύεται μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση Zavicefta ακολουθούμενη από κατάλληλη από του στόματος θεραπεία.

⁵ Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Zavicefta για περισσότερο από 14 ημέρες.

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m² (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 μηνών, με εκτιμώμενη CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Τύπος λοίμωξης	Ηλικιακή ομάδα ⁸	Δόση κεφταζιντίμης/ αβιμπακτάμης ⁷	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
cIAI ^{2,3} Ή cUTI συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας ³	6 μηνών έως < 18 ετών	50 mg/kg/12,5 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	cIAI: 5 – 14 ημέρες cUTI ⁴ : 5 – 14 ημέρες HAP/VAP: 7 – 14 ημέρες
Ή HAP/VAP ³			Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	
Ή Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς οργανισμούς, σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας (LTO) ^{2,3}	3 μηνών έως < 6 μηνών ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	LTO: Καθοδηγούμενη από τη βαρύτητα της λοίμωξης, τα παθογόνα και την κλινική και βακτηριολογική εξέλιξη του ασθενούς ⁵

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz.

² Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα που συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

³ Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα δραστικό έναντι Gram-θετικών παθογόνων όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

⁴ Η συνολική διάρκεια της θεραπείας πουδεικνύεται μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση Zavicefta ακολουθούμενη από κατάλληλη από του στόματος θεραπεία.

⁵ Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Zavicefta για περισσότερο από 14 ημέρες.

⁶ Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Zavicefta σε παιδιατρικούς ασθενείς 3 μηνών έως < 6 μηνών (βλ. παράγραφο 5.2).

⁷ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

⁸ Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 έως 12 μηνών που μελετήθηκαν ήταν τελειόμηνια νεογνά (ηλικία κύησης ≥37 εβδομάδες).

Πίνακας 3: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών⁹

Τύπος λοίμωξης	Ηλικιακή ομάδα		Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακ τάμης ⁵	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
cIAI ^{1,2} Ή cUTI συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας ²	Τελειόμηνια νεογνά και βρέφη	> 28 ημερών έως < 3 μηνών	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	cIAI: 5-14 ημέρες cUTI ³ : 5-14 ημέρες HAP/VAP: 7-14 ημέρες
		Από τη γέννηση έως ≤ 28 ημερών	20 mg/kg/5 mg/kg			
Ή	Πρόωρα νεογνά και βρέφη ⁶	> 44 εβδομάδων έως	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	LTO: Καθοδηγούμενη από

Τύπος λοίμωξης	Ηλικιακή ομάδα		Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ⁵	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
HAP/VAP ² Η Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς οργανισμούς, σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας (LTO) ^{1,2}		< 53 εβδομάδων PMA ⁷				τη βαρύτητα της λοίμωξης, τα παθογόνα και την κλινική και βακτηριολογική εξέλιξη του ασθενούς ⁴
		31 έως ≤ 44 εβδομάδων PMA ⁷	20 mg/kg/5 mg/kg			
		26 έως < 31 εβδομάδων PMA ^{7,8}	20 mg/kg/5 mg/kg	Κάθε 12 ώρες	2 ώρες	

¹ Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα που συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

² Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα δραστικό έναντι Gram-θετικών παθογόνων όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

³ Η συνολική διάρκεια της θεραπείας που αναφέρεται μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση Zavicefta ακολουθούμενη από κατάλληλη από του στόματος θεραπεία.

⁴ Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Zavicefta για περισσότερο από 14 ημέρες.

⁵ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

⁶ Ως πρόωρο ορίζεται το νεογνό με ηλικία κύησης <37 εβδομάδες.

⁷ Ηλικία με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση της μητέρας.

⁸ Οι δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς ηλικίας 26 έως < 31 εβδομάδων PMA βασίζονται μόνο σε φαρμακοκινητικό μοντέλο (βλ. παράγραφο 5.2).

⁹ Ασθενείς με κρεατινίνη ορού στο ανώτατο φυσιολογικό όριο για την ηλικία ή κάτω από αυτό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για ενήλικες με εκτιμώμενη CrCL ≤ 50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δοσολογία σε ενήλικες με $CrCL < 50 \text{ ml/min}$

Πίνακας 4: Συνιστώμενη δόση για ενήλικες με καθαρή κρεατινίνη¹ $\leq 50 \text{ ml/min}$

Ηλικιακή ομάδα	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,4}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Ενήλικες	31-50	1 g/0,25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Κάθε 12 ώρες	
	6-15		Κάθε 24 ώρες	
	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ³		Κάθε 48 ώρες	

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη απομακρύνονται με αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Η χορήγηση Zavicefta τις ημέρες της αιμοδιύλισης πρέπει να πραγματοποιείται μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης.

⁴ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

Στον πίνακα 5 και στον πίνακα 6 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ σύμφωνα με τις διάφορες ηλικιακές ομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Πίνακας 5: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως < 18 ετών με εκτιμώμενη $CrCL^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Ηλικιακή ομάδα	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,4}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως < 18 ετών	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 1 g/0,25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 0,75 g/0,1875 g	Κάθε 12 ώρες	
	6-15		Κάθε 24 ώρες	
	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ³		Κάθε 48 ώρες	

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz.

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη απομακρύνονται με αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Η χορήγηση Zavicefta τις ημέρες της αιμοδιύλισης πρέπει να πραγματοποιείται μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης.

⁴ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 2 ετών με $CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Πίνακας 6: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 2 ετών με εκτιμώμενη $CrCl^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Ηλικιακή ομάδα ⁴	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,3}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
6 μηνών έως < 2 ετών	31 έως 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
3 έως < 6 μηνών		20 mg/kg/5 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	
6 μηνών έως < 2 ετών	16 έως 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Κάθε 12 ώρες	
3 έως < 6 μηνών		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Κάθε 12 ώρες	

¹ Υπολογίζεται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz.

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

⁴ Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 έως 12 μηνών που μελετήθηκαν ήταν τελειόμηνα νεογνά (ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες).

Οι πληροφορίες που υπάρχουν είναι ανεπαρκείς για να γίνει σύσταση για το δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως < 2 ετών που έχουν $CrCl < 16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Οι πληροφορίες που υπάρχουν είναι ανεπαρκείς για να γίνει σύσταση για το δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως 3 μηνών με σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Zavicefta χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα άνω των 120 λεπτών σε κατάλληλο διάλυμα όγκου (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στην κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων των κεφαλοσπορινών.

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είναι πιθανές σοβαρές και περιστασιακά μοιραίες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η θεραπεία με Zavicefta πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα έκτακτης ανάγκης.

Έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας που εξελίχθηκαν σε σύνδρομο Κούνη (οξύς αλλεργικός στεφανιαίος αγγειόσπασμος που μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να καθοριστεί εάν ο ασθενής έχει ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην κεφταζινίμη ή σε άλλες κεφαλοσπορίνες ή σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν η κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό μη σοβαρής υπερευαισθησίας σε πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα σε σχέση με τη θεραπεία με κεφταζινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που παραπέμπουν σε αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με Zavicefta θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας.

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS, TEN, DRESS ή AGEP με τη χρήση κεφταζινίμης, η θεραπεία με Zavicefta δεν πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου για τον συγκεκριμένο ασθενή σε καμία χρονική στιγμή.

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridioides difficile*

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridioides difficile* έχει αναφερθεί με την κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη, με βαρύτητα που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Αυτή η διάγνωση πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση του Zavicefta (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Zavicefta και η χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *Clostridioides difficile*. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη απομακρύνονται μέσω των νεφρών, ως εκ τούτου, η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιστασιακά, έχουν αναφερθεί με την κεφταζιντίμη νευρολογικά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένων τρόμου, μυόκλωνου, status epilepticus χωρίς σπασμούς, σπασμών, εγκεφαλοπάθειας και κώματος, όταν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η δόση δεν έχει μειωθεί.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται στενή παρακολούθηση της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ορισμένους ασθενείς, ειδικά στην αρχή της θεραπείας της λοίμωξής τους, η κάθαρση της κρεατινίνης που υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού μπορεί να αλλάξει γρήγορα.

Νεφροτοξικότητα

Ταυτόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών και νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αμινογλυκοσίδες ή ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδα), μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την νεφρική λειτουργία.

Ορομετατροπή στην άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (δοκιμασία DAGT ή Coombs) και ενδεχόμενος κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας

Η χρήση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη θετικής άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (DAGT ή δοκιμασία Coombs), γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει την διασταύρωση του αίματος και/ή να προκαλέσει ανοσολογική αιμολυτική αναιμία επαγόμενη από το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Ενώ η συχνότητα ορομετατροπής στην DAGT σε ασθενείς που έλαβαν Zavicefta ήταν πολύ συχνή στις κλινικές μελέτες (το εκτιμώμενο εύρος ορομετατροπής σε μελέτες Φάσης 3 ήταν 3,2% έως 20,8% σε ασθενείς με αρνητική δοκιμασία Coombs κατά την έναρξη και τουλάχιστον σε μία επαναληπτική δοκιμασία), δεν υπήρξαν ενδείξεις αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική DAGT κατά τη θεραπεία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με Zavicefta. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Zavicefta πρέπει να εξεταστούν για την πιθανότητα αυτή.

Περιορισμός των κλινικών δεδομένων

Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Zavicefta έχουν πραγματοποιηθεί σε cIAI, cUTI και HAP (συμπεριλαμβανομένης VAP).

Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη σε ενήλικες

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με cIAI, η πιο συχνή διάγνωση (περίπου 42%) ήταν διάτρηση της σκληροκοειδούς απόφυσης ή περισκληροκοειδικό απόστημα. Περίπου το 87% των ασθενών είχαν βαθμολογία APACHE II ≤ 10 και το 4% είχε βακτηριαιμία κατά την έναρξη. Θάνατος επήλθε στο 2,1% (18/857) των ασθενών που έλαβαν Zavicefta και μετρονιδαζόλη και στο 1,4% (12/863) των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη.

Μεταξύ μιας υποομάδας ασθενών με τιμή έναρξης κάθαρσης κρεατινίνης CrCL 30 έως 50 ml/min, θάνατος επήλθε στο 16,7% (9/54) των ασθενών που έλαβαν Zavicefta και μετρονιδαζόλη και στο 6,8% (4/59) των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη. Ασθενείς με CrCL 30 έως 50 ml/min έλαβαν χαμηλότερη δόση του Zavicefta από την επί του παρόντος συνιστώμενη για ασθενείς σε αυτήν την υποομάδα.

Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη σε ενήλικες

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (cUTI), 381/1091 (34,9%) των ασθενών εντάχθηκαν στις μελέτες με cUTI χωρίς πυελονεφρίτιδα, ενώ 710 (65,1%) εντάχθηκαν με οξεία πυελονεφρίτιδα (mMITT πληθυσμός). Ένα σύνολο των 81 cUTI ασθενών (7,4%) είχαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη.

Νοσοκομειακή πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα) σε ενήλικες

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία 280/808 (34,7%) είχαν VAP και 40/808 (5%) παρουσίαζαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη.

Ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας

Η χρήση της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβια Gram αρνητικά παθογόνα, που έχουν περιορισμένες επιλογές θεραπείας, βασίζεται στην εμπειρία με κεφταζινίμη ως μονοθεραπεία και σε αναλύσεις της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής σχέσης με κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εύρος δράσης της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης

Η κεφταζινίμη έχει μικρή ή καθόλου δράση έναντι της πλειονότητας των Gram θετικών και αναερόβιων οργανισμών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Πρέπει να χρησιμοποιούνται επιπρόσθετοι αντιβακτηριακοί παράγοντες όταν αυτά τα παθογόνα είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

Το ανασταλτικό εύρος της αβιμπακτάμης περιλαμβάνει πολλά από τα ένζυμα που απενεργοποιούν την κεφταζινίμη, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών τάξης A και τάξης C κατά Ambler. Η αβιμπακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B (μεταλλο-β-λακταμάσες) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά από τα ένζυμα τάξης D (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη ευαίσθητοι οργανισμοί

Παρατεταμένη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση μη ευαίσθητων οργανισμών (π.χ. εντερόκοκκων, μυκήτων), το οποίο μπορεί να απαιτεί διακοπή της θεραπείας ή άλλα κατάλληλα μέτρα.

Παρεμβολές στις εργαστηριακές δοκιμασίες

Η κεφταζινίμη μπορεί να παρεμβαίνει σε μεθόδους αναγωγής χαλκού (Benedict's, Fehling's, Clinitest) για την ανίχνευση της γλυκοζουρίας που οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η κεφταζινίμη δεν παρεμβαίνει σε δοκιμασίες για την γλυκοζουρία που βασίζονται σε ένζυμα.

Ελεγχόμενη διαίτα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 146 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμοεί με το 7,3% της μέγιστης από τον ΠΟΥ συνιστώμενης, ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος ισοδυναμεί με το 22% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που συνιστά ο ΠΟΥ. Το Zavicefta θεωρείται ότι έχει υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται Zavicefta σε ασθενείς που βρίσκονται σε διαίτα ελεγχόμενη σε νάτριο.

Το Zavicefta μπορεί να αραιωθεί με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ποσότητα νατρίου από κάθε πηγή που θα χορηγηθεί στον ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος υπερδοσολογίας, ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 12 μηνών. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά τον υπολογισμό του όγκου χορήγησης της δόσης (βλ. παραγράφους 4.9 και 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro, η αβιμπακτάμη είναι υπόστρωμα των OAT1 και OAT3 μεταφορέων, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην ενεργή πρόσληψη της αβιμπακτάμης από το αίμα και, ως εκ τούτου, να επηρεάσει την απέκκρισή της. Η προβενεσίδη (ισχυρός αναστολέας των OAT) αναστέλλει αυτήν την πρόσληψη κατά 56% έως 70% *in vitro* και, ως εκ τούτου, έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει την αποβολή της αβιμπακτάμης. Καθώς δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης της αβιμπακτάμης με προβενεσίδη, η συγχορήγηση αβιμπακτάμης με προβενεσίδη δε συνιστάται.

Η αβιμπακτάμη δεν έδειξε σημαντική αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Η αβιμπακτάμη και η κεφταζιντίμη δεν έδειξαν επαγωγή του κυτοχρώματος P450 *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η αβιμπακτάμη και η κεφταζιντίμη δεν αναστέλλουν τους κύριους νεφρικούς ή ηπατικούς μεταφορείς σε κλινικά σημαντικό εύρος έκθεσης, ως εκ τούτου, το δυναμικό αλληλεπίδρασης μέσω αυτών των μηχανισμών θεωρείται ότι είναι χαμηλό.

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ κεφταζιντίμης και αβιμπακτάμης και μεταξύ κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης και μετρονιδαζόλης.

Άλλοι τύποι αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών και νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι αμινογλυκοσίδες ή τα ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδα), μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χλωραμφαινικόλη είναι ανταγωνιστική *in vitro* με την κεφταζιντίμη και άλλες κεφαλοσπορίνες. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη, αλλά λόγω του πιθανού ανταγωνισμού *in vivo* αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες με κεφταζιντίμη σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στην μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες με αβιμπακτάμη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα χωρίς στοιχεία τερατογόνου επίδρασης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Θηλασμός

Η κεφταζιντίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό εάν η αβιμπακτάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης στη γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες με κεφταζιντίμη σε ζώα. Μελέτες με αβιμπακτάμη σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν (π.χ. ζάλη), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μετά από χορήγηση του Zavicefta (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε επτά κλινικές μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3, 2024 ενήλικες έλαβαν θεραπεία με Zavicefta. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με Zavicefta ήταν η θετική άμεση δοκιμασία Coombs, η ναυτία και η διάρροια. Η ναυτία και η διάρροια ήταν συνήθως ήπιας ή μέτριας έντασης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με κεφταζιντίμη ως μονοθεραπεία και/ή έχουν ταυτοποιηθεί κατά τη διάρκεια μελετών Φάσης 2 και Φάσης 3 με Zavicefta. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας προκύπτουν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και/ή τις δυνητικά κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες και ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 7: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση (περιλαμβανομένων Αιδοιοκολπικής καντιντίασης και Καντιντίασης του στόματος)	Κολίτιδα από <i>Clostridioides difficile</i> Ψευδομεμβρα-νώδης κολίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θετική άμεση δοκιμασία Coombs	Ηωσινοφιλία Θρομβοκυττάρωση Θρομβοπενία	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Λεμφοκυττάρωση		Ακοκκιοκυτταραιμία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Ζάλη	Παραισθησία		
Καρδιακές διαταραχές					Σύνδρομο Κούνη ^{a,*}

Κατηγορία/ο ργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Γαστρεντερικές διαταραχές		Διάρροια Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος	Δυσγευσία		
Ηπατοχολικές διαταραχές		Αμινοτρανσφεράσ η της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράσ η αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη γ- γλουταμυλτρανσφ εράση αυξημένη Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη			Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες Κνίδωση Κνησμός			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens- Johnson Πολύμορφο ερύθημα Αγγειοοίδημα Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα. (DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP)*
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη	Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
			Οξεία νεφρική βλάβη		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Θρόμβωση στη θέση έγχυσης Φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης Πυρεξία			

* Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

^a Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που σχετίζεται με αλλεργική αντίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 3 μηνών.

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από μία κλινική δοκιμή στην οποία 46 ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 3 μηνών) έλαβαν Zavicefta. Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτούς τους 46 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σύμφωνες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Zavicefta σε πληθυσμούς μεγαλύτερης ηλικίας (δηλ. παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών και ενήλικες).

Ηλικίας 3 μηνών και άνω

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών και άνω βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές στις οποίες 61 ασθενείς με cIAI, (ηλικίας από 3 ετών έως κάτω των 18 ετών) και 67 ασθενείς με cUTI (ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών), έλαβαν Zavicefta. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους 128 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ενηλίκων με cIAI και cUTI.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλοπάθειας, σπασμών και κώματος, λόγω της κεφταζιντίμης.

Τα επίπεδα της κεφταζιντίμης στον ορό μπορούν να μειωθούν με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Κατά τη διάρκεια 4-ωρης συνεδρίας αιμοδιύλισης, το 55% της δόσης αβιμπακτάμης απομακρύνθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση, άλλοι αντιβακτηριακοί παράγοντες της κατηγορίας των βήτα-λακταμών, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, κωδικός ATC: J01DD52

Μηχανισμός δράσης

Η κεφταζιντίμη αναστέλλει τη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου μετά από δέσμευση στις πρωτεΐνες δέσμευσης πενικιλλίνης (PBPs), το οποίο οδηγεί σε βακτηριακή λύση και θάνατο. Η αβιμπακτάμη είναι ένα μη β-λακταμικό αντιβιοτικό, αναστολέας της β-λακταμάσης που δρα σχηματίζοντας ομοιοπολική ένωση με το ένζυμο, η οποία είναι σταθερή στην υδρόλυση. Αναστέλλει τόσο τις β-λακταμάσες τάξης A κατά Ambler όσο και τις τάξης C, καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών ευρέως φάσματος (ESBLs), των KPC και OXA-48 καρβαπενεμασών και των ενζύμων AmpC. Η αβιμπακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B (μεταλλο-β-λακταμάσες) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά ένζυμα τάξης D.

Αντοχή

Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσουν την κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη περιλαμβάνουν μεταλλαγμένες ή επίκτητες PBPs, μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης και στα δύο συστατικά, ενεργητική εκροή και των δύο συστατικών και ένζυμα β-λακταμάσης αδρανή στην αναστολή από αβιμπακτάμη και ικανά να υδρολύουν την κεφταζιντίμη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες

Δεν έχει αποδειχθεί ούτε συνεργική ούτε ανταγωνιστική δράση σε *in vitro* μελέτες συνδυασμού φαρμάκων με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη και μετρονιδαζόλη, τομπραμυκίνη, λεβοφλοξασίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη, κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (MIC) που καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) για την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη μπορούν να προβληθούν στον ακόλουθο ιστότοπο:

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

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αντιμικροβιακή δράση της κεφταζιντίμης έναντι ειδικών παθογόνων έχειδειχθεί ότι συσχετίζεται καλύτερα με το ποσοστό του χρόνου της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων (%fT >MIC της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης). Για την αβιμπακτάμη ο δείκτης PK-PD είναι το ποσοστό χρόνου της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ουδό συγκέντρωσης κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων (%fT >CT).

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη *in vitro*.

Επιλεγμένες Ενδοκοιλιακές Λοιμώξεις

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Δεν έχει αποδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων που σχετίζονται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις, αν και μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να είναι ευαίσθητοι στην κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη απουσία επίκτητων μηχανισμών αντοχής.

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη.

- *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος και ανθεκτικός στην μεθικυλίνη)
- Αναερόβιοι
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 3 μηνών

Το Zavicefta έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 3 μηνών σε μια ανοικτής επισημάνσης, μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης 2α, 2 μερών (Μέρος Α και Β) σε ασθενείς με πιθανολογούμενες ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις που οφείλονται σε Gram αρνητικά παθογόνα. Στο μέρος Α χρησιμοποιήθηκε μια εφάπαξ δόση για την αξιολόγηση του φαρμακοκινητικού (PK) προφίλ (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας (δευτερεύον καταληκτικό σημείο) της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης. Στο μέρος Β χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές δόσεις για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας (πρωτεύον καταληκτικό σημείο), ενώ το PK προφίλ και η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η αποτελεσματικότητα ήταν μόνο ένα περιγραφικό καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά κλινικής ίασης ή κλινικής βελτίωσης στο Μέρος Β ήταν 81,0% (17/21) κατά τον TOC (ITT) και 75,0% (12/16) κατά τον TOC (τροποποιημένος ITT). Το ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης ή πιθανολογούμενης εκρίζωσης κατά τον TOC (μικρο-ITT) ήταν 80% (8/10).

Ηλικίας 3 μηνών και άνω

Το Zavicefta έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 18 ετών σε δύο μονά τυφλές, τυχαιοποιημένες, συγκριτικές κλινικές μελέτες φάσης 2, μία σε ασθενείς με cIAI και μία σε

ασθενείς με cUTI. Ο κύριος σκοπός κάθε μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της κεφταζιντίμης-αβιμπακτάμης (+/- μετρονιδαζόλη). Οι δευτερεύοντες σκοποί περιλάμβαναν την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας. Η αποτελεσματικότητα ήταν ένα περιγραφικό καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες. Το ποσοστό κλινικής ίασης κατά τον έλεγχο της ίασης (test of cure, TOC) [με πρόθεση θεραπείας (ITT, Intent-to-treat)] ήταν 91,8% (56/61) για το Zavicefta συγκριτικά με 95,5% (21/22) για τη μεροπενέμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με cIAI. Το ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης κατά τον TOC (μικρο-ITT) ήταν 79,6% (43/54) για το Zavicefta συγκριτικά με 60,9% (14/23) για την κεφταζιντίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με cUTI.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η δέσμευση τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιμπακτάμης σε πρωτεΐνες στον άνθρωπο είναι περίπου 10% και 8%, αντίστοιχα. Οι όγκοι κατανομής της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες ήταν γύρω στα 17 l και 22 l, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλές δόσεις των 2 g/0,5 g κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης που εγχύθηκαν για διάστημα 2 ωρών κάθε 8 ώρες. Τόσο η κεφταζιντίμη όσο και η αβιμπακτάμη εισχωρούν στο υγρό που επικαλύπτει το βρογχικό επιθήλιο (ELF) στην ίδια έκταση με συγκεντρώσεις περίπου 30% εκείνης στο πλάσμα. Το προφίλ συγκέντρωσης χρόνου είναι παρόμοιο μεταξύ ELF και πλάσματος.

Η διείσδυση της κεφταζιντίμης στον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι πτωχή. Οι συγκεντρώσεις κεφταζιντίμης των 4 έως 20 mg/l ή περισσότερο επιτυγχάνονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όταν οι μηνιγγες φλεγμαίνουν. Η διείσδυση της αβιμπακτάμης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Ωστόσο, σε κουνέλια με φλεγμαίνουσες μηνιγγες, η έκθεση της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν 43% και 38% της AUC πλάσματος, αντίστοιχα. Η κεφταζιντίμη διαπερνά εύκολα τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η κεφταζιντίμη δεν μεταβολίζεται. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός της αβιμπακτάμης σε παρασκευάσματα ανθρώπινου ήπατος (μικροσώματα και ηπατοκύτταρα). Αμετάβλητη αβιμπακτάμη ήταν το κύριο φαρμακευτικό συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα και στα ούρα μετά από χορήγηση [¹⁴C]-αβιμπακτάμης.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιμπακτάμης είναι περίπου 2 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η κεφταζιντίμη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης. Περίπου 80-90% της δόσης ανακτάται στα ούρα μέσα σε 24 ώρες. Η αβιμπακτάμη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μέσω νεφρικής κάθαρσης κατά περίπου 158 ml/min, υποδεικνύοντας ενεργή σωληναριακή έκκριση επιπλέον της σπειραματικής διήθησης. Περίπου 97% της δόσης της αβιμπακτάμης ανακτάται στα ούρα, το 95% μέσα σε 12 ώρες. Λιγότερο από 1% της κεφταζιντίμης απεκκρίνεται μέσω της χολής και λιγότερο από το 0,25% της αβιμπακτάμης απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιμπακτάμης είναι σχεδόν γραμμική κατά μήκος του εύρους δόσης που μελετήθηκε (0,5 g έως 2 g για την κεφταζιντίμη και 0,05 g έως 2 g για την αβιμπακτάμη) για άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν παρατηρήθηκε υπολογίσιμη συσσώρευση κεφταζιντίμης ή αβιμπακτάμης μετά από πολλαπλή ενδοφλέβια έγχυση των 2 g/0,5 g κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης που χορηγήθηκε κάθε 8 ώρες για έως και 11 ημέρες σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποβολή της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι μέσες αυξήσεις στην AUC της αβιμπακτάμης είναι 3,8-φορές και 7-φορές σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης σε άτομα στα οποία χορηγήθηκαν 2 g ενδοφλέβια κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν ήταν επηρεασμένη. Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της αβιμπακτάμης σε ασθενείς με οποιουδήποτε βαθμού ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

Καθώς η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη δεν φαίνεται να υπόκεινται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό, η συστηματική κάθαρση και των δύο δραστικών ουσιών δεν αναμένεται να μεταβάλλεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Μειωμένη κάθαρση της κεφταζιντίμης παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία οφειλόταν κυρίως στην λόγω της ηλικίας μειωμένη νεφρική κάθαρση της κεφταζιντίμης. Η μέση ημίσεια αποβολή της κεφταζιντίμης κυμαινόταν από 3,5 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη ενδοφλέβιας δόσης εφόδου των 2 g κάθε 12 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή άνω.

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση των 500 mg αβιμπακτάμης ως 30λεπτης ενδοφλέβιας έγχυσης, οι ηλικιωμένοι είχαν πιο αργό τελικό χρόνο ημιζωής της αβιμπακτάμης, γεγονός το οποίο ίσως μπορεί να αποδοθεί στην λόγω της ηλικίας μείωση της νεφρικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς από 3 μηνών έως < 18 ετών με πιθανολογούμενες ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις μετά από εφάπαξ δόση κεφταζιντίμης 50 mg/kg και αβιμπακτάμης 12,5 mg/kg για ασθενείς βάρους < 40 kg ή Zavicefta 2 g/0,5 g (κεφταζιντίμη 2 γραμμάρια και αβιμπακτάμη 0,5 γραμμάρια) για ασθενείς βάρους ≥ 40 kg. Οι συγκεντρώσεις της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες στις τέσσερις ηλικιακές κοόρτες στη μελέτη (3 μηνών έως < 2 ετών, 2 έως < 6 ετών, 6 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών). Οι τιμές των AUC_{0-t} και C_{max} της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στις δύο μεγαλύτερες ηλικιακές κοόρτες (παιδιατρικοί ασθενείς από 6 έως < 18 ετών), στις οποίες έγινε πιο εκτεταμένη φαρμακοκινητική δειγματοληψία, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς ενήλικους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που έλαβαν Zavicefta 2 g/0,5 g. Τα δεδομένα από αυτήν τη μελέτη και τις δύο παιδιατρικές μελέτες φάσης 2 σε ασθενείς με cIAI και cUTI συνενώθηκαν με τα PK δεδομένα από ενήλικες (Φάσης 1 έως φάσης 3) για την επικαιροποίηση του πληθυσμιακού PK μοντέλου, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στη διεξαγωγή προσομοιώσεων για την αξιολόγηση της επίτευξης του PK/PD στόχου. Τα αποτελέσματα από αυτές τις προσομοιώσεις κατέδειξαν ότι τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για παιδιατρικούς ασθενείς με cIAI, cUTI και HAP/VAP, συμπεριλαμβανομένων των προσαρμογών της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, προκαλούν συστηματική έκθεση και τιμές επίτευξης PK/PD στόχου που είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων στην εγκεκριμένη δόση Zavicefta των 2 g/0,5 g χορηγούμενων σε διάστημα 2 ωρών, κάθε 8 ώρες.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της κεφταζιντίμης σε συνδυασμό με αβιμπακτάμη σε παιδιατρικές ομάδες 3 μηνών έως < 6 μηνών. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα βασίζονται σε προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των τελικών πληθυσμιακών PK μοντέλων. Οι προσομοιώσεις κατέδειξαν ότι τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα προκαλούν συγκρίσιμες εκθέσεις με αυτές άλλων ηλικιακών ομάδων, με επίτευξη PK/PD στόχου > 90%. Με βάση τα δεδομένα από τις ολοκληρωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, στα συνιστώμενα δοσολογικά

σχήματα, δεν υπήρχαν αποδείξεις υπερ- ή υπό-έκθεσης στους συμμετέχοντες ηλικίας 3 μηνών έως < 6 μηνών.

Επιπλέον, υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 2 ετών με νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ενώ δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής από τις ολοκληρωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Τα πληθυσμιακά PK μοντέλα για την κεφταζιντίμη και την αβιμπακτάμη χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή προσομοιώσεων για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης αξιολογήθηκε σε 45 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 3 μηνών με πιθανολογούμενες ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις κεφταζιντίμης 20 mg/kg και αβιμπακτάμης 5 mg/kg για ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως 28 ημερών (συμπεριλαμβανομένων των πρόωρων νεογνών) ή κεφταζιντίμης 30 mg/kg και αβιμπακτάμης $7,5 \text{ mg/kg}$ για ασθενείς ηλικίας ενός μηνός έως κάτω των 3 μηνών. Οι συγκεντρώσεις της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν για την επικαιροποίηση του προηγούμενου πληθυσμιακού PK μοντέλου και τη διενέργεια προσομοιώσεων για την αξιολόγηση της επίτευξης του στόχου PK/PD. Οι προσομοιώσεις αυτές κατέδειξαν ότι τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για τα τελειόμηνα νεογνά (ηλικία κύησης [GA] ≥ 37 εβδομάδες), τα πρόωρα νεογνά (GA > 26 εβδομάδες έως < 31 εβδομάδες και GA 31 έως < 37 εβδομάδες) και τα βρέφη ηλικίας 28 ημερών έως < 3 μηνών οδηγούν σε συστηματική έκθεση και τιμές επίτευξης στόχου PK/PD που είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων στην εγκεκριμένη δόση του Zavicefta των 2 g/0,5 g χορηγούμενη σε διάρκεια 2 ωρών, κάθε 8 ώρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για πρόωρα βρέφη GA κάτω των 31 εβδομάδων από τις ολοκληρωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές και οι συστάσεις για τη δόση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα βασίζονται αποκλειστικά σε μοντέλο φαρμακοκινητικής.

Γένος και φυλή

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γένος ή τη φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κεφταζιντίμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα ή γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν πραγματοποιήθηκαν με κεφταζιντίμη.

Αβιμπακτάμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν πραγματοποιήθηκαν με αβιμπακτάμη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε κυοφορούντα κουνέλια που χορηγήθηκε αβιμπακτάμη 300 και 1000 mg/kg/ημέρα , υπήρξε ένα δοσοεξαρτώμενο χαμηλότερο μέσο εμβρυικό βάρος και καθυστερημένη οστεοποίηση, ενδεχομένως σχετιζόμενα με τοξικότητα στην μητέρα. Τα επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα σε μητρική και εμβρυική NOAEL (100 mg/kg/ημέρα) δείχνει μέτρια έως χαμηλά περιθώρια ασφάλειας.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυική ανάπτυξη ή στη γονιμότητα. Μετά από χορήγηση αβιμπακτάμης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, δεν υπήρξε επίδραση στην επιβίωση, την ανάπτυξη ή εξέλιξη του νεογνού, ωστόσο υπήρξε μια αύξηση στην επίπτωση της διαστολής της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα σε λιγότερο από

10% των νεογνών αρουραίων, με μητρική έκθεση μεγαλύτερη ή ισοδύναμη με περίπου 1,5 φορά της θεραπευτικής έκθεσης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρακικό νάτριο (άνυδρο)

6.2 Ασυμβατότητες

Η συμβατότητα του Zavicefta με άλλα φάρμακα δεν έχει τεκμηριωθεί. Το Zavicefta δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ξηρά σκόνη:

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Το ανασυσταμένο φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μετά την αραιώση:

Σάκοι έγχυσης

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 (συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 12 ώρες στους 2 - 8°C και ακολούθως για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 (συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml έως 40 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιήθηκαν σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους παραπάνω αναφερόμενους.

Σύριγγες έγχυσης

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 (συγκέντρωση κεφταζιντίμης $\geq$ 8 mg/ml έως 40 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιήθηκαν σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml (Τύπου 1) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (αλοβουτυλίου) και σφράγισμα αλουμινίου με καπάκι flip-off.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα και το πυκνό διάλυμα που προκύπτει πρέπει στη συνέχεια να αραιώνεται αμέσως πριν τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ελαφρά υποκίτρινο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Το Zavicefta (κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη) είναι ένα προϊόν συνδυασμού. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 g κεφταζιντίμης και 0,5 g αβιμπακτάμης, σε σταθερή αναλογία 4:1. Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθεις άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος. Οι δόσεις είναι δυνατόν να παρασκευάζονται σε σάκο έγχυσης ή σύριγγα έγχυσης κατάλληλου μεγέθους.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για υλικά σωματίδια πριν από τη χορήγηση.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

Οδηγίες για την προετοιμασία των δόσεων ενηλίκων και των παιδιατρικών δόσεων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης. Όλοι οι υπολογισμοί θα πρέπει να ολοκληρώνονται πριν από την έναρξη αυτών των βημάτων.

- **Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών**, παρέχονται παρακάτω λεπτομερή βήματα για την προετοιμασία συγκέντρωσης 20 mg/ml (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια).
- **Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (περιλαμβανομένων των προώρων) έως < 3 μηνών**, παρέχονται παρακάτω λεπτομερή βήματα για την προετοιμασία **συγκέντρωσης 10 mg/ml** (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια).

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:

- α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.

- β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
- γ) Εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου **μετά** τη διάλυση του προϊόντος για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στείριότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση (η τελική συγκέντρωση πρέπει να είναι **8-40 mg/ml** κεφταζιντίμης):
- α) Σάκος έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) ή διάλυμα Lactated Ringer's.
- β) Σύριγγα έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.

Ανατρέξτε στον πίνακα 8 παρακάτω.

Πίνακας 8: Προετοιμασία του Zavicefta για δόσεις ενηλίκων και παιδιατρικές δόσεις σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ

Δόση Zavicefta (κεφταζιντίμη) ¹	Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί από το ανασυσταθέν φιαλίδιο	Τελικός όγκος μετά την αραιώση σε σάκο έγχυσης ²	Τελικός όγκος σε σύριγγα έγχυσης ³
2 g	Όλο το περιεχόμενο (περίπου 12 ml)	50 έως 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 έως 125 ml	25 έως 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 έως 93 ml	19 έως 50 ml
Όλες οι άλλες δόσεις	Ο όγκος (ml) υπολογίζεται με βάση τη δόση που απαιτείται: Δόση (mg κεφταζιντίμης) ÷ 167,3 mg/ml κεφταζιντίμης	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους του σάκου έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση (πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους της σύριγγας έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση (πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)

¹ Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

² Αραιώστε έως τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml για σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 12 ώρες στους 2 - 8°C, ακολουθούμενη από έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C (δηλαδή αραιώστε δόση κεφταζιντίμης 2 g σε 250 ml, δόση κεφταζιντίμης 1 g σε 125 ml, δόση κεφταζιντίμης 0,75 g σε 93 ml κ.λπ.). Όλες οι άλλες συγκεντρώσεις κεφταζιντίμης (> 8 mg/ml έως 40 mg/ml) έχουν σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

³ Αραιώστε έως τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης ≥ 8 mg/ml έως 40 mg/ml για σταθερότητα κατά τη χρήση για έως 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια). Είναι δυνατόν να προετοιμαστούν εναλλακτικές συγκεντρώσεις, αλλά πρέπει να έχει τελικό εύρος συγκέντρωσης 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης.

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.

- γ) **Μετά** τη διάλυση του προϊόντος, εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στείριότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση σε τελική συγκέντρωση **20 mg/ml** κεφταζιντίμης:
- α) Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.
- β) Ανατρέξτε στον πίνακα 9, 10 ή 11 παρακάτω για την επιβεβαίωση των υπολογισμών. Οι τιμές που εμφανίζονται είναι κατά προσέγγιση, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η στρογγυλοποίηση στην πλησιέστερη διαβάθμιση σύριγγας κατάλληλου μεγέθους. Σημειώστε ότι οι πίνακες ΔΕΝ περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές υπολογισμένες δόσεις αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου για την επιβεβαίωση του υπολογισμού.

Πίνακας 9: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 50 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως < 6 μηνών 40 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πίνακας 10: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 31 έως 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 25 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως < 6 μηνών 20 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πίνακας 11: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 16 έως 30 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 18,75 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως < 6 μηνών 15 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (περιλαμβανομένων των προώρων) έως < 3 μηνών:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η ακόλουθη διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία ενός αποθέματος διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης 10 mg/ml, το οποίο είναι κατάλληλο για τη χορήγηση δόσεων κάτω των 250 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση

(συμπεριλαμβανομένων των προώρων) έως < 3 μηνών. Μπορούν να προετοιμαστούν εναλλακτικές συγκεντρώσεις, όμως η τελική συγκέντρωση πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης.

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το πώμα του φιαλιδίου και εγχύστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αφαιρέστε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο ώστε να παραχθεί ένα διαυγές διάλυμα.
 - γ) Εισάγετε μια βελόνα εκτόνωσης αέρα μέσω του πώματος του φιαλιδίου **μετά** τη διάλυση του προϊόντος, για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για τη διατήρηση της στείροτητας του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό αποθήμα διαλύματος** για έγχυση σε τελική συγκέντρωση **10 mg/ml** κεφταζιντίμης:
 - α) Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας 3 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος σε έναν σάκο έγχυσης ή σε μια σύριγγα που περιέχει 47 ml αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] ώστε να προκύψει τελικός όγκος 50 ml.
 - β) Αναμίξτε καλά (π.χ., αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης ή χρησιμοποιώντας έναν σύνδεσμο σύριγγας περάστε απαλά το διάλυμα εμπρός και πίσω τουλάχιστον 5 φορές μεταξύ των 2 συριγγών).
 - γ) Μεταφέρετε κατάλληλο όγκο του αποθέματος διαλύματος κεφταζιντίμης **10 mg/ml** σε σύριγγα έγχυσης. Ανατρέξτε στον Πίνακα 12 παρακάτω για τον όγκο του αποθέματος διαλύματος που πρέπει να μεταφερθεί στη σύριγγα έγχυσης για χορήγηση. Οι τιμές που εμφανίζονται είναι κατά προσέγγιση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να κάνετε στρογγυλοποίηση προς την πλησιέστερη ένδειξη διαβάθμισης μιας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους. Σημειώστε ότι οι πίνακες ΔΕΝ περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές υπολογιζόμενες δόσεις, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου για την επαλήθευση του υπολογισμού.

Πίνακας 12: Δοσολογία του Zavicefta σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (συμπεριλαμβανομένου των προώρων) έως < 3 μηνών με τη χρήση 50 ml αποθέματος διαλύματος του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 10 mg/ml κεφταζιντίμης) που έχει παρασκευαστεί με 3 ml ανασυσταθέντος διαλύματος, το οποίο έχει αναρροφηθεί από το φιαλίδιο και έχει προστεθεί σε 47 ml αραιωτικού.

Ηλικία και δόση του Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος αποθέματος διαλύματος 10 mg/ml (κεφταζιντίμης) που πρέπει να χορηγηθεί (ml)
Τελειόμνηνα βρέφη (ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες) από > 28 ημερών έως < 3 μηνών Ή Πρώωρα βρέφη από > 44 εβδομάδων έως < 53 εβδομάδων PMA 30 mg/kg κεφταζιντίμης	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
Τελειόμνηνα νεογνά (ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες) από τη γέννηση έως ≤ 28 ημερών Ή	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

Πρόωρα νεογνά και βρέφη από 26 έως ≤ 44 εβδομάδων PMA 20 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1109/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουνίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Φεβρουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAVICEFTA 2 g/0,5g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πενταϋδρική κεφταζιντίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο
αβιμπακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιμπακτάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν έχει υψηλή περιεκτικότητα νατρίου (βλέπε φύλλο οδηγιών για περαιτέρω
πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση
Διαλύστε πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1109/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα
κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

κεφταζιντίμη 2 g/αβιμπακτάμη 0,5 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zavicefta 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zavicefta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zavicefta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zavicefta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zavicefta και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zavicefta

Το Zavicefta είναι ένα αντιβιοτικό φάρμακο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, κεφταζιντίμη και αβιμπακτάμη.

- Η κεφταζιντίμη ανήκει στην ομάδα των αντιβιοτικών που καλούνται «κεφαλοσπορίνες». Μπορεί να σκοτώσει πολλούς τύπους βακτηρίων.
- Η αβιμπακτάμη είναι ένας «αναστολέας β-λακταμάσης» που βοηθάει την κεφταζιντίμη να σκοτώσει ορισμένα βακτήρια που δεν μπορεί να σκοτώσει από μόνη της.

Ποια είναι η χρήση του Zavicefta

Το Zavicefta χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση για τη θεραπεία:

- λοιμώξεων στο στομάχι και στο έντερο (κοιλιά)
- λοιμώξεων στην ουροδόχο κύστη και στα νεφρά που καλούνται «ουρολοιμώξεις»
- μία λοίμωξη στους πνεύμονες που καλείται «πνευμονία»
- λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, που άλλα αντιβιοτικά ίσως να μην μπορούν να τα σκοτώσουν

Το Zavicefta χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία λοίμωξης του αίματος που σχετίζεται με λοιμώξεις στην κοιλιά, το ουροποιητικό σύστημα ή πνευμονία.

Πώς δρα το Zavicefta

Το Zavicefta δρα σκοτώνοντας συγκεκριμένους τύπους βακτηρίων, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta

Μην χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κεφταζιντίμη και αβιμπακτάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά της κατηγορίας των κεφαλοσπορινών
- είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε άλλα αντιβιοτικά που ανήκουν στις ομάδες της πενικιλίνης ή της καρβαπενέμης

Μην χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν:

- είχατε ποτέ οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση (ακόμη και ένα δερματικό εξάνθημα μόνο) σε άλλα αντιβιοτικά που ανήκουν στις ομάδες της πενικιλίνης ή της καρβαπενέμης.
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP), έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με κεφταζιδίμη. Αναζητήστε αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.
- έχετε προβλήματα στα νεφρά - ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει χαμηλότερη δόση ώστε να εξασφαλίσει ότι δε θα λάβετε μεγαλύτερη δόση φαρμάκου. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως σπασμούς (βλ. παράγραφο **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Zavicefta από την κανονική**).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Άλλες λοιμώξεις

Υπάρχει μικρή πιθανότητα να εμφανίσετε διαφορετική λοίμωξη που προκαλείται από άλλα βακτήρια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zavicefta. Αυτές περιλαμβάνουν τις άφθες (μυκητιασικές λοιμώξεις του στόματος ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Zavicefta εάν πρόκειται να κάνετε οποιεσδήποτε εξετάσεις. Αυτό γιατί μπορεί να πάρετε μη φυσιολογικά αποτελέσματα από μία εξέταση που καλείται «DAGT» ή «Coombs». Αυτή η εξέταση αναζητά αντισώματα, τα οποία μπορεί να δράσουν κατά των ερυθροκυττάρων σας.

Το Zavicefta μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων ούρων για σάκχαρο. Ενημερώστε το άτομο που παίρνει το δείγμα ότι σας έχει χορηγηθεί Zavicefta.

Άλλα φάρμακα και Zavicefta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ένα αντιβιοτικό που καλείται χλωραμφαινικόλη
- έναν τύπο αντιβιοτικού που καλείται αμινογλυκοσίδη – όπως γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη
- ένα διουρητικό που καλείται φουροσεμίδη
- ένα φάρμακο για την ουρική αρθρίτιδα που καλείται προβενεσίδη

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας.

Κόση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zavicefta μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Zavicefta περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 146 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 7,3% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου μέσω της τροφής για έναν ενήλικα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας εάν χρειάζεστε 3 ή περισσότερα φιαλίδια καθημερινά για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ειδικά εάν σας έχουν συμβουλεύσει να ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι (νάτριο).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zavicefta

Το Zavicefta θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο.

Πόσο να χρησιμοποιήσετε

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι ένα φιαλίδιο (2 g κεφταζιντίμης και 0,5 g αβιμπακτάμης), κάθε 8 ώρες. Η δόση για παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση θα υπολογιστεί από τον γιατρό με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Χορηγείται στάγδην μέσα σε φλέβα – αυτό θα πάρει φυσιολογικά περίπου 2 ώρες.

Ο κύκλος της θεραπείας συνήθως διαρκεί από 5 έως 14 ημέρες, ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Άτομα με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ο γιατρός σας μπορεί να χαμηλώσει τη δόση. Αυτό γιατί το Zavicefta απομακρύνεται από το σώμα σας μέσω των νεφρών.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Zavicefta από την κανονική

Το Zavicefta θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο, επομένως είναι απίθανο να σας χορηγηθεί λανθασμένη δόση. Ωστόσο, εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή νομίζετε ότι σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη ποσότητα Zavicefta, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν λάβετε μεγαλύτερη ποσότητα Zavicefta, μπορεί να έχει επίδραση στον εγκέφαλο και να προκαλέσει σπασμούς ή κώμα.

Εάν παραλείψετε μία δόση Zavicefta

Εάν νομίζετε ότι έχετε παραλείψει μία δόση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- κοκκινωπές κηλίδες στον κορμό, κυκλικές ή σε σχήμα στόχου, συχνά με φουσκάλες στο κέντρο, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα

- και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
 - κόκκινο, εκτεταμένο εξάνθημα με εξογκώματα κάτω από το δέρμα και φουσκάλες συνοδευόμενα από πυρετό. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση).
 - σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις – τα σημεία περιλαμβάνουν ξαφνικό πρήξιμο των χειλιών σας, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας, σοβαρό εξάνθημα ή άλλες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή, ή αιφνίδιο πόνο στο στήθος (ο οποίος μπορεί να είναι σημείο του συνδρόμου Κούννη). Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.
 - διάρροια που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή δεν φεύγει, ή κόπρανα που περιέχουν αίμα ή βλέννα – αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ή αφού έχει διακοπεί η θεραπεία με Zavicefta. Εάν αυτό συμβεί, μην πάρετε φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν την κινητικότητα του εντέρου.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα από μία εξέταση που καλείται «DAGT» ή «Coombs». Αυτή η εξέταση αναζητά αντισώματα, τα οποία μπορεί να δράσουν κατά των ερυθροκυττάρων σας. Είναι πιθανό αυτό να προκαλέσει αναιμία (η οποία μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κούραση) και ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών).

Συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του στόματος και του κόλπου
- αλλαγή στον αριθμό ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος (καλούνται «ηωσινόφιλα» και «αιμοπετάλια») που φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- πονοκέφαλος
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος)
- πόνος στο στομάχι
- διάρροια
- αύξηση στην ποσότητα ορισμένων ενζύμων που παράγονται από το συκώτι σας – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- επηρμένο δερματικό εξάνθημα με φαγούρα («κνίδωση»)
- φαγούρα
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο στο σημείο που χορηγήθηκε το Zavicefta στη φλέβα
- πυρετός

Όχι συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αύξηση στον αριθμό ενός τύπου κυττάρων του αίματος (καλούνται «λεμφοκύτταρα») – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μείωση στον αριθμό ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος (καλούνται «λευκοκύτταρα» και «αιμοπετάλια») – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- κακή γεύση στο στόμα
- μία αύξηση στα επίπεδα ορισμένων τύπων ουσιών στο αίμα σας (καλούνται «κρεατινίνη» και «ουρία»). Αυτές δείχνουν πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Πολύ σπάνιες: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- πρήξιμο σε μέρος των νεφρών που προκαλεί μείωση της φυσιολογικής λειτουργίας

Μη γνωστής συχνότητας: (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- σημαντική μείωση στον τύπο των λευκοκυττάρων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση λοιμώξεων – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία) – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (βλ. **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**, παραπάνω)
- κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος
- ξαφνική έναρξη σοβαρού εξανθήματος ή φουσκάλιασμα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, πιθανόν συνοδευόμενα από υψηλό πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις [μπορεί να υπάρχουν σημεία πιο σοβαρών ιατρικών καταστάσεων όπως τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, συνδρόμου Stevens-Johnson, πολύμορφου ερυθήματος, μιας κατάστασης γνωστής ως DRESS, Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα ή οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP)]
- πρήξιμο κάτω από το δέρμα, ιδιαίτερα στα χείλια και γύρω από τα μάτια

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zavicefta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zavicefta

- Οι δραστικές ουσίες είναι κεφταζιντίμη και αβιμπακτάμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει κεφταζιντίμη πενταϋδρική, που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο αβιμπακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιμπακτάμης.
- Το άλλο συστατικό είναι ανθρακικό νάτριο (άνυδρο) (βλ. παράγραφο 2 «Το Zavicefta περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Zavicefta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zavicefta είναι λευκή έως κίτρινη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο. Είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 10 φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν τη συνταγογράφηση.

Η συμβατότητα του Zavicefta με άλλα φάρμακα δεν έχει τεκμηριωθεί. Το Zavicefta δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα και το πυκνό διάλυμα που προκύπτει πρέπει στη συνέχεια να αραιώνεται αμέσως πριν τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ελαφρά υποκίτρινο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις για την ανασύσταση και ελέγξτε εάν το περιεχόμενο έχει διαλυθεί εντελώς. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για υλικά σωματίδια πριν τη χορήγηση.

Σάκοι έγχυσης

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ (συγκέντρωση κεφαζιντίμης 8 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 12 ώρες στους 2-8°C και ακολούθως για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ (συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml έως 40 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραίωση πραγματοποιήθηκαν σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους παραπάνω αναφερόμενους.

Σύριγγες έγχυσης

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με διαλύτες που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ (συγκέντρωση κεφταζιντίμης ≥ 8 mg/ml έως 40 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η ανασύσταση και η αραίωση πραγματοποιήθηκαν σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Το Zavicefta (κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη) είναι ένα προϊόν συνδυασμού. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 g κεφταζιντίμης και 0,5 g αβιμπακτάμης, σε σταθερή αναλογία 4:1. Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθεις άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος. Οι δόσεις είναι δυνατόν να παρασκευάζονται σε σάκο έγχυσης ή σύριγγα έγχυσης κατάλληλου μεγέθους.

Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να χορηγείται για διάστημα 120 λεπτών.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

Οδηγίες για την προετοιμασία των δόσεων ενηλίκων και των παιδιατρικών δόσεων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης. Όλοι οι υπολογισμοί θα πρέπει να ολοκληρώνονται πριν από την έναρξη αυτών των βημάτων.

- **Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών**, παρέχονται παρακάτω λεπτομερή βήματα για την προετοιμασία συγκέντρωσης 20 mg/ml (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια).
- **Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (περιλαμβανομένων των προώρων) έως <3 μηνών**, παρέχονται παρακάτω λεπτομερή βήματα για την προετοιμασία συγκέντρωσης 10 mg/ml (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια).

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.

- β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
- γ) Εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου **μετά** τη διάλυση του προϊόντος για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στείριότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση (η τελική συγκέντρωση πρέπει να είναι **8-40 mg/ml** κεφταζιντίμης):
- α) Σάκος έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) ή διάλυμα Lactated Ringer's.
- β) Σύριγγα έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.

Ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα.

Προετοιμασία του Zavicefta για δόσεις ενηλίκων και παιδιατρικές δόσεις σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ.

Δόση Zavicefta (κεφταζιντίμη) ¹	Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί από το ανασυσταθέν φιαλίδιο	Τελικός όγκος μετά την αραιώση σε σάκο έγχυσης ²	Τελικός όγκος σε σύριγγα έγχυσης ³
2 g	Όλο το περιεχόμενο (περίπου 12 ml)	50 έως 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 έως 125 ml	25 έως 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 έως 93 ml	19 έως 50 ml
Όλες οι άλλες δόσεις	Ο όγκος (ml) υπολογίζεται με βάση τη δόση που απαιτείται: Δόση (mg κεφταζιντίμης) ÷ 167,3 mg/ml κεφταζιντίμης	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους του σάκου έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση (πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους της σύριγγας έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση (πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)

¹ Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

² Αραιώστε έως τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml για σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 12 ώρες στους 2 - 8°C, ακολουθούμενη από έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C (δηλαδή αραιώστε δόση κεφταζιντίμης 2 g σε 250 ml, δόση κεφταζιντίμης 1 g σε 125 ml, δόση κεφταζιντίμης 0,75 g σε 93 ml κ.λπ.). Όλες οι άλλες συγκεντρώσεις κεφταζιντίμης (> 8 mg/ml έως 40 mg/ml) έχουν σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

³ Αραιώστε έως τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης ≥ 8 mg/ml έως 40 mg/ml για σταθερότητα κατά τη χρήση για έως 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια). Είναι δυνατόν να προετοιμαστούν εναλλακτικές συγκεντρώσεις, αλλά πρέπει να έχει τελικό εύρος συγκέντρωσης 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης.

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.

- γ) **Μετά** τη διάλυση του προϊόντος, εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στείριότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση σε τελική συγκέντρωση **20 mg/ml** κεφταζιντίμης:
- α) Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.
- β) Ανατρέξτε στους παρακάτω πίνακες για την επιβεβαίωση των υπολογισμών. Οι τιμές που εμφανίζονται είναι κατά προσέγγιση, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η στρογγυλοποίηση στην πλησιέστερη διαβάθμιση σύριγγας κατάλληλου μεγέθους.
Σημειώστε ότι οι πίνακες ΔΕΝ περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές υπολογισμένες δόσεις αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου για την επιβεβαίωση του υπολογισμού.

Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 50 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως < 6 μηνών 40 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 31 έως 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 25 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως	4	80	0,48	3,5

< 6 μηνών 20 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 16 έως 30 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 18,75 mg/kg κεφταζιντίμης	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 μηνών έως < 6 μηνών 15 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (περιλαμβανομένων των προώρων) έως < 3 μηνών:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η ακόλουθη διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία ενός αποθέματος διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης 10 mg/ml, το οποίο είναι κατάλληλο για τη χορήγηση δόσεων κάτω των 250 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (συμπεριλαμβανομένων των προώρων) έως < 3 μηνών. Μπορούν να προετοιμαστούν εναλλακτικές συγκεντρώσεις, όμως η τελική συγκέντρωση πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης.

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το πώμα του φιαλιδίου και εγχύστε 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αφαιρέστε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο ώστε να παραχθεί ένα διαυγές διάλυμα.
 - γ) Εισάγετε μια βελόνα εκτόνωσης αέρα μέσω του πώματος του φιαλιδίου **μετά** τη διάλυση του προϊόντος, για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για τη διατήρηση της στείρας του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό απόθεμα διαλύματος** για έγχυση σε τελική συγκέντρωση **10 mg/ml** κεφταζιντίμης:
 - α) Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας 3 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος σε έναν σάκο έγχυσης ή σε μια σύριγγα που περιέχει 47 ml αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] ώστε να προκύψει τελικός όγκος 50 ml.

- β) Αναμίξτε καλά (π.χ., αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης ή χρησιμοποιώντας έναν σύνδεσμο σύριγγας περάστε απαλά το διάλυμα εμπρός και πίσω τουλάχιστον 5 φορές μεταξύ των 2 συριγγών).
- γ) Μεταφέρετε κατάλληλο όγκο του αποθέματος διαλύματος κεφταζιντίμης **10 mg/ml** σε σύριγγα έγχυσης. Ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για τον όγκο του αποθέματος διαλύματος που πρέπει να μεταφερθεί στη σύριγγα έγχυσης για χορήγηση. Οι τιμές που εμφανίζονται είναι κατά προσέγγιση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να κάνετε στρογγυλοποίηση προς την πλησιέστερη ένδειξη διαβάθμισης μιας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους.
- Σημειώστε ότι οι πίνακες ΔΕΝ περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές υπολογιζόμενες δόσεις, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου για την επαλήθευση του υπολογισμού.

Δοσολογία του Zavicefta σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση (συμπεριλαμβανομένου των προώρων) έως < 3 μηνών με τη χρήση 50 ml αποθέματος διαλύματος του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 10 mg/ml κεφταζιντίμης) που έχει παρασκευαστεί με 3 ml ανασυσταθέντος διαλύματος που έχει αναρροφηθεί από το φιαλίδιο και έχει προστεθεί σε 47 ml αραιωτικού.

Ηλικία και δόση του Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος αποθέματος διαλύματος 10 mg/ml (κεφταζιντίμης) που πρέπει να χορηγηθεί (ml)
Τελειόμηνα βρέφη (ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες) από > 28 ημερών έως < 3 μηνών Ή Πρόωρα βρέφη από > 44 εβδομάδων έως < 53 εβδομάδων PMA 30 mg/kg κεφταζιντίμης	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
	8	240	24
	0,8	16	1,6
Τελειόμηνα νεογνά (ηλικία κύησης ≥ 37 εβδομάδες) από τη γέννηση έως ≤ 28 ημερών Ή Πρόωρα νεογνά και βρέφη από 26 έως ≤ 44 εβδομάδων PMA 20 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.