

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder ceftazidimpentahydrat tilsvarende 2 g ceftazidim, og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 167,3 mg ceftazidim og 41,8 mg avibaktam (se pkt. 6.6).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass med Zavicefta inneholder ca. 146 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Et hvitt til gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zavicefta er indisert til voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)
- Komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt
- Sykehuservrevet pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

Behandling av voksne pasienter med bakteriemi som forekommer i assosiasjon med, eller mistenkes å være i assosiasjon med noen av infeksjonene oppført over.

Zavicefta er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1)

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det anbefales at Zavicefta brukes til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneders alder med begrensede behandlingsmuligheter kun etter konsultasjon med en lege med egnet erfaring fra behandling av infeksjonssykdommer (se pkt. 4.4).

Dosering

Dosering hos voksne med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min

Tabell 1 viser anbefalt intravenøs dose hos voksne med estimert kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabell 1: Anbefalt dose hos voksne med estimert CrCL > 50 ml/min¹

Type infeksjon	Dose med ceftazidim/avibaktam	Frekvens	Infusjonstid	Varighet av behandling
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-14 dager
cUVI, inkludert pyelonefritt ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-10 dager ⁴
Sykehuservvert pneumoni / VAP ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	7-14 dager
Bakteriemi assosiert med, eller mistenkes å være assosiert med noen av infeksjonene oppført over	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Varighet av behandling bør være i samsvar med infeksjonssted.
Infeksjoner forårsaket av aerobe Gram-negative mikroorganismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, patogener og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling ⁵

¹ CrCL estimert ved hjelp av Cockcroft-Gault formel.

² Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen.

³ Skal brukes i kombinasjon med et antibakterielt middel som virker mot gram-positive patogener når man vet eller mistenker at disse bidrar til infeksjonsprosessen.

⁴ Den totale varigheten som er vist kan inkludere intravenøs Zavicefta etterfulgt av hensiktsmessig oral behandling.

⁵ Det er svært begrenset erfaring med bruk av Zavicefta i mer enn 14 dager.

Dosering hos pediatriske pasienter med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabell 2 viser anbefalte intravenøse doser for pediatriske pasienter med estimert kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min /1,73 m² (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabell 2: Anbefalt dose hos pediatriske pasienter med CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Type infeksjon	Aldersgruppe	Dose med ceftazidim/avibaktam ⁷	Frekvens	Infusjonstid	Varighet av behandling
cIAI ^{2,3} ELLER cUVI, inkludert pyelonefritt ³ ELLER Sykehuservvet pneumoni / VAP ³ ELLER Infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (LTO) ^{2,3}	6 måneder til < 18 år	50 mg/kg / 12,5 mg/kg til maksimalt	Hver 8. time	2 timer	cIAI: 5–14 dager cUTI ⁴ : 5–14 dager Sykehuservvet pneumoni / VAP: 7–14 dager
		2 g / 0,5 g	Hver 8. time	2 timer	
	3 måneder til < 6 måneder ⁶	40 mg/kg / 10 mg/kg	Hver 8. time	2 timer	LTO: Avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, patogener og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling ⁵

¹ CrCL estimert ved hjelp av Schwartz-formelen.

² Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen.

³ Skal brukes i kombinasjon med et antibakterielt middel som virker mot grampositive patogener når man vet eller mistenker at disse bidrar til infeksjonsprosessen.

⁴ Den totale varigheten som er vist, kan inkludere intravenøs Zavicefta etterfulgt av hensiktsmessig oral behandling.

⁵ Det er svært begrenset erfaring med bruk av Zavicefta i mer enn 14 dager.

⁶ Det er begrenset erfaring med bruk av Zavicefta hos pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 6 måneder (se pkt. 5.2).

⁷ Ceftazidim/avibaktam er et kombinasjonspreparat i et fast forhold på 4:1, og doseanbefalinger er basert på kun ceftazidimkomponenten (se pkt. 6.6).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCL > 50 ≤ 80 ml/min) (se pkt. 5.2).

Tabell 3 viser anbefalte dosejusteringer hos voksne med estimert CrCL ≤ 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering hos voksne med CrCL ≤ 50 ml/min

Tabell 3: Anbefalt dose hos voksne med estimert CrCL¹ ≤ 50 ml/min

Aldersgruppe	Estimert CrCL (ml/min)	Dose med ceftazidim/avibaktam ^{2,4}	Frekvens	Infusjonstid
Voksne	31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	
	6-15		Hver 24. time	
	Nyresykdom i sluttstadiet inkludert i hemodialyse ³		Hver 48. time	

¹ CrCL estimert ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen

² Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk-modellering (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim og avibaktam blir fjernet ved hemodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Dosering av Zavicefta på dagene med hemodialyse må skje etter fullført hemodialyse.

⁴ Ceftazidim/avibaktam er et kombinasjonspreparat i et fast forhold på 4:1, og doseanbefalinger er basert på kun ceftazidimkomponenten (se pkt. 6.6).

Tabell 4 og tabell 5 viser anbefalte dosejusteringer hos pediatriske pasienter med estimert CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m² i henhold til ulike aldersgrupper (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering hos pediatriske pasienter ≥ 2 år med CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabell 4: Anbefalte doser hos pediatriske pasienter med estimert CrCL¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe	Estimert CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Dose med ceftazidim/avibaktam ^{2,4}	Frekvens	Infusjonstid
Pediatriske pasienter i alderen 2 år til <18 år	31-50	25 mg/kg / 6,25 mg/kg til maksimalt 1 g / 0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg til maksimalt 0,75 g / 0,1875 g	Hver 12. time	2 timer
	6-15		Hver 24. time	
	Nyresykdom i sluttstadiet, inkludert på hemodialyse ³		Hver 48. time	

¹ CrCL estimert ved hjelp av Schwartz-formelen.

² Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk-modellering (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim og avibaktam kan fjernes ved hemodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). På dager med hemodialyse skal doseringen av Zavicefta skje etter fullført hemodialyse.

⁴ Ceftazidim/avibaktam er et kombinasjonspreparat i et fast forhold på 4:1, og doseanbefalinger er basert på kun ceftazidimkomponenten (se pkt. 6.6).

Dosering hos pediatriske pasienter <2 år med CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabell 5: Anbefalt dose hos pediatriske pasienter med estimert CrCL¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe	Estimert CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Dose av ceftazidim/avibaktam ^{2,3}	Frekvens	Infusjonstid
3 til < 6 måneder	31 til 50	20 mg/kg / 5 mg/kg	Hver 8. time	2 timer
6 måneder til < 2 år		25 mg/kg / 6,25 mg/kg	Hver 8. time	
3 til < 6 måneder	16 til 30	15 mg/kg / 3,75 mg/kg	Hver 12. time	
6 måneder til < 2 år		18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg	Hver 12. time	

¹ Beregnet ved hjelp av Schwartz-formelen

² Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk-modellering (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim/avibaktam er et kombinasjonspreparat i et fast forhold på 4:1, og doseanbefalinger er basert på kun ceftazidimkomponenten (se pkt. 6.6).

Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon til å anbefale et doseregime for pediatriske pasienter < 2 år med CrCL < 16 ml/min/1,73 m².

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zavicefta hos pediatriske pasienter < 3 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zavicefta administreres som en intravenøs infusjon over 120 minutter med et hensiktsmessig infusjonsvolum (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor ethvert antibiotikum av typen cefalosporin.

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) til ethvert annen betalaktam-antibiotikum (f.eks. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og noen ganger fatale overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). Ved

overfølsomhetsreaksjoner må behandling med Zavicefta seponeres umiddelbart og tilstrekkelige akutttiltak iverksettes.

Før oppstart av behandling bør det fastslås om pasienten har overfølsomhetsreaksjon overfor ceftazidim, overfor andre cefalosporiner eller andre betalaktam-antibiotika i anamnesen. Forsiktighet bør utvises dersom ceftazidim/avibaktam gis til pasienter med ikke-alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer i anamnesen.

Clostridioides difficile-assosiert diaré

Clostridioides difficile-assosiert diaré er rapportert ved ceftazidim/avibaktam, og alvorlighetsgraden kan variere fra lett til livstruende. Denne diagnosen bør vurderes hos pasienter som har diaré under eller etter administrering av Zavicefta (se pkt. 4.8). Det bør vurderes å seponere behandlingen med Zavicefta og å gi spesifikk behandling av *Clostridioides difficile*. Legemidler som hemmer peristaltikken skal ikke gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ceftazidim og avibaktam elimineres via nyrene og dosen bør derfor reduseres i henhold til graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Nevrologiske følgesykdommer, inkludert tremor, myoklonus, ikke-konvulsiv status epilepticus, krampetrekning, encefalopati og koma, har tidvis blitt rapportert ved ceftazidim når dosen ikke har blitt redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det anbefalt å monitorere estimert kreatininclearance nøye. Hos enkelte pasienter kan kreatininclearance estimert fra serumkreatinin endres raskt, særlig tidlig i behandlingsforløpet av infeksjonen.

Nefrotoksisitet

Samtidig behandling med høye doser cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan påvirke nyrefunksjonen negativt.

Direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test) serokonversjon og potensiell risiko for hemolytisk anemi

Bruk av ceftazidim/avibaktam kan føre til utvikling av en positiv direkte antiglobulintest (DAGT eller Coombs test), som kan interferere med krysstesting av blod og/eller føre til legemiddelindusert immunhemolytisk anemi (se pkt. 4.8). Mens DAGT serokonversjon hos pasienter som fikk Zavicefta var svært vanlig i kliniske studier (den estimerte serokonversjonsfrekvensen i fase 3 studier var 3,2 % til 20,8 % hos pasienter med en negativ Coombs test ved baseline og minst én oppfølgingstest), var det ingen tegn på hemolyse hos pasienter som utviklet en positiv DAGT under behandling. Muligheten for at hemolytisk anemi kan oppstå i forbindelse med behandling med Zavicefta kan imidlertid ikke utelukkes. Pasienter som opplever anemi under eller etter behandling med Zavicefta skal undersøkes for denne muligheten.

Begrensninger i de kliniske dataene

Studier av klinisk effekt og sikkerhet for Zavicefta har blitt utført i kompliserte intra-abdominale infeksjoner (cIAI), kompliserte urinveisinfeksjoner (cUVI) og sykehuservvert pneumoni (inkludert VAP).

Kompliserte intra-abdominale infeksjoner hos voksne

I to studier hos pasienter med cIAI var de vanligste diagnosene (ca. 42 %) perforasjon av appendiks eller periappendikulær abscess. Ca. 87 % av pasientene hadde APACHE II-score på ≤ 10 , og 4 % hadde bakteriemi ved baseline. Dødsfall oppsto hos 2,1 % (18/875) av pasientene som ble behandlet med Zavicefta og metronidazol, og hos 1,4 % (12/863) av pasientene som ble behandlet med meropenem.

Hos en subgruppe med baseline CrCL på 30 til 50 ml/min oppsto dødsfall hos 16,7 % (9/54) av pasientene som fikk Zavicefta og metronidazol og hos 6,8 % (4/59) av pasientene som fikk meropenem. Pasientene med CrCL på 30 til 50 ml/min fikk en lavere dose Zavicefta enn det som vanligvis anbefales for pasienter i denne subgruppen.

Kompliserte urinveisinfeksjoner hos voksne

I to studier hos pasienter med cUVI ble 381/1091 pasienter (34,9 %) inkludert med cUVI uten pyelonefritt, mens 710 (65,1 %) ble inkludert med akutt pyelonefritt (mMITT-populasjon). Totalt 81 pasienter (7,4 %) med cUVI hadde bakteriemi ved baseline.

Sykehuservrevet pneumoni (inkludert ventilatorassosiert pneumoni) hos voksne

I en enkeltstudie hos pasienter med sykehuservrevet pneumoni hadde 280/808 (34,7 %) VAP og 40/808 (5 %) hadde bakteriemi ved baseline.

Pasienter som har begrensede behandlingsmuligheter

Bruken av ceftazidim/avibaktam til å behandle pasienter med infeksjoner som skyldes gram-negative aerobe patogener som har begrensede behandlingsmuligheter er basert på erfaring med ceftazidim alene og på analyser av det farmakokinetiske/farmakodynamiske forholdet mellom ceftazidim/avibaktam (se pkt. 5.1).

Aktivitetsspektrum til ceftazidim/avibaktam

Ceftazidim har liten eller ingen effekt på de fleste gram-positive mikroorganismer og anaerobe (se pkt. 4.2 og 5.1). Ytterligere antibakterielle midler skal brukes når man vet eller mistenker at disse patogenene bidrar til infeksjonsprosessen.

Avibaktams hemmende spektrum inkluderer mange av enzymene som inaktiverer ceftazidim, inkludert Ambler klasse A betalaktamaser og klasse C betalaktamaser. Avibaktam hemmer ikke klasse B enzymer (metallo-betalaktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D enzymene (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer (f.eks. enterokokker, sopp) som kan kreve avbrudd i behandlingen eller andre egnede tiltak.

Interaksjoner med laboratorietester

Ceftazidim kan interferere med tester som baserer seg på kopperreduksjon (Benedict's, Fehling's, Clinitest) for deteksjon av glykosuri som fører til falske positive resultater. Ceftazidim interfererer ikke med enzymbaserte tester for glykosuri.

Kontrollert natriumdiett

Dette legemidlet inneholder omtrent 146 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 7,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium (RDI) på 2 g for en voksen person.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 22 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Zavicefta er ansett som «natriumrik». Dette må tas i betraktning ved administrering av Zavicefta hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Zavicefta kan fortynnes med løsninger som inneholder natrium (se pkt. 6.6), og dette bør vurderes i forhold til den totale mengden natrium fra alle kilder som administreres til pasienten.

Pediatrik populasjon

Det finnes en risiko for overdosering, spesielt hos pediatriske pasienter mellom 3 og 12 måneder. Vær

forsiktig ved beregning av dosen som skal administreres (se pkt. 4.9 og 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro er avibaktam et substrat for OAT1- og OAT3-transportørene som kan bidra til det aktive opptaket av avibaktam fra blodet og påvirker derfor dens utskillelse. Probenecid (en potent OAT-hemmer) hemmer dette opptaket med 56 % til 70 % *in vitro*, og har derfor potensialet til å endre eliminasjonen av avibaktam. Siden det ikke er utført en klinisk interaksjonsstudie på avibaktam og probenecid er ikke samtidig administrering med probenecid anbefalt.

Avibaktam viste ingen signifikant hemming av cytokrom P450 enzymer *in vitro*. Avibaktam og ceftazidim viste ingen induksjon av cytokrom P450 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Avibaktam og ceftazidim hemmer ikke de renale eller hepatiske hovedtransportørene ved det klinisk relevante eksponeringsområdet, derfor er interaksjonspotensialet via disse mekanismene vurdert som lave.

Kliniske data har vist at det er ingen interaksjoner mellom ceftazidim og avibaktam, eller mellom ceftazidim/avibaktam og metronidazol.

Andre typer interaksjoner

Samtidig behandling med høye doser cefalosporiner og nefrotoksiske legemidler som aminoglykosider eller potente diuretika (f.eks. furosemid) kan påvirke nyrefunksjonen negativt (se pkt. 4.4).

Kloramfenikol er antagonistisk *in vitro* med ceftazidim og andre cefalosporiner. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent, men pga. mulig antagonisme *in vivo* bør denne legemiddelkombinasjonen unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier med ceftazidim indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal-utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Dyrestudier med avibaktam har vist reproduksjonstoksisitet uten bevis for teratogene effekter (se pkt. 5.3).

Ceftazidim/avibaktam skal kun brukes ved graviditet dersom den potensielle nytten er større enn den mulige risikoen.

Amming

Ceftazidim skilles ut i human morsmelk i små mengder. Det er ukjent om avibaktam blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ceftazidim/avibaktam skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekten av ceftazidim/avibaktam på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. Det er ingen data tilgjengelig fra dyrestudier med ceftazidim. Dyrestudier med avibaktam indikerer ingen skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger kan oppstå etter administrasjon av Zavicefta (f.eks. svimmelhet) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I syv kliniske fase 2 og fase 3 studier ble 2024 voksne behandlet med Zavicefta. De vanligste bivirkningene som oppstod hos $\geq 5\%$ av pasientene behandlet med Zavicefta var positiv direkte Coombs test, kvalme og diaré. Kvalme og diaré var vanligvis av mild eller moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert med ceftazidim alene og/eller sett i de kliniske fase 2 og fase 3 studiene med Zavicefta. Bivirkningene er klassifisert i hht. frekvens og organklassesystem. Frekvenskategoriene er estimert fra bivirkninger og/eller potensielt klinisk signifikante uregelmessigheter i laboratoriesvar, og er definert i hht. følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 6: Frekvens av bivirkningene etter organklassesystem

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Candidiasis (inkl. vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis)	Clostridioides difficile kolitt Pseudo-membranøs kolitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Positiv direkte Coombs test	Eosinofili Trombocytose Trombocytopeni	Neutropeni Leukopeni Lymfocytose		Agranulocytose Hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet					Anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Paraestesi		
Gastrointestinale sykdommer		Diaré Abdominal smerte Kvalme Oppkast	Dysgeusi		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alanin-aminotransferase Økt aspartat-aminotransferase Økt alkalisk fosfatase i blod Økt gamma-glutamyltransferase			Gulsott

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
		Økt laktat-dehydrogenase i blod			
Hud- og underhudssykdommer		Makulopapulært utslett Urticaria Pruritus			Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson syndrom Erytema multiforme Angioødem Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i nyre og urinveier			Økt kreatinin i blod Økt urea i blod Akutt nyreskade	Tubulo-interstitiell nefritt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Trombose på infusjonsstedet Flebitt på infusjonsstedet Pyreksi			

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatriske pasienter er basert på sikkerhetsdata fra to studier der 61 pasienter (i alderen fra 3 år opptil 18 år) med cIAI og 67 pasienter med cUVI (i alderen fra 3 år opptil 18 år) fikk Zavicefta. Sikkerhetsprofilen hos disse 128 pediatriske pasientene var generelt lik den som ble observert i den voksne populasjonen med cIAI og cUVI.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdose av ceftazidim/avibaktam kan føre til nevrologiske følgesykdommer inkludert encefalopati, kramper og koma pga. virkestoffet ceftazidim.

Serumnivåer av ceftazidim kan reduseres ved hjelp av hemodialyse eller peritoneal dialyse. I løpet av en hemodialyseperiode på 4 timer ble 55 % av avibaktamdosen fjernet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre beta-laktambaserte antibakterielle midler, tredje generasjons cefalosporiner, ATC-kode: J01DD52

Virkningsmekanisme

Ceftazidim hemmer syntese av bakteriell peptidoglykan cellevegg ved å binde seg til penicillinbindende-proteiner (PBP), som fører til bakteriell cellelysning og død. Avibaktam er en ikke-betalaktam, betalaktamasehemmer som virker ved å danne en kovalent addukt med enzymet som er stabilt ved hydrolyse. Det hemmer både Amber klasse A og klasse C betalaktamaser og enkelte klasse D enzymer, inkludert betalaktamaser med utvidet spektrum (ESBL), KPC og OXA-48 karbapenemaser, og AmpC-enzymmer. Avibaktam hemmer ikke klasse B enzymer (metallo-betalaktamaser) og klarer ikke å hemme mange av klasse D enzymene.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke ceftazidim/avibaktam inkluderer mutant eller ervervet PBP_{er}, redusert permeabilitet av yttermembranen for noen av virkestoffene, aktiv effluks av noen av virkestoffene og betalaktamase-enzymmer refraktære for hemming av avibaktam og i stand til å hydrolysere ceftazidim.

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

Det ble ikke vist noen synergier eller antagonisme i studier av legemiddelkombinasjoner *in vitro* med ceftazidim/avibaktam og metronidazol, tobramycin, levofloksacin, vankomycin, linezolid, kolistin og tigesyklin.

Brytningspunkt ved følsomhetstesting

Minimum inhiberende konsentrasjon (MIC) brytningspunkt fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er for ceftazidim/avibaktam som følger:

Mikroorganismer	Følsomme	Resistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til ceftazidim mot spesifikke patogener er vist å best korrelere med den prosentvise tiden av fritt legemiddel-konsentrasjon over ceftazidim/avibaktam minimum inhiberende konsentrasjon over doseringsintervallet (%fT > MIC av ceftazidim/avibaktam). For avibaktam er PK-PD-indeksen den prosentvise tiden av fritt legemiddel-konsentrasjon over en terskelkonsentrasjon over doseringsintervallet (%fT > C_T).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er vist i kliniske studier mot følgende patogener som var følsomme for ceftazidim-avibaktam *in vitro*.

Kompliserte intra-abdominale infeksjoner

Gram-negative mikroorganismer

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Kompliserte urinveisinfeksjoner

Gram-negative mikroorganismer

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

Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni

Gram-negative mikroorganismer

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

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener som er relevante for de godkjente indikasjonene, selv om studier *in vitro* antyder at de kan være følsomme for ceftazidim/avibaktam ved fravær av ervervede resistensmekanismer.

Gram-negative mikroorganismer

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

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

- *Staphylococcus aureus* (meticillinfølsomme og meticillinresistente)
- Anaerobe
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrik populasjon

Zavicefta har blitt evaluert hos pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 18 år i to enkeltblindede, randomiserte, komparative kliniske fase 2-studier, én hos pasienter med cIAI og én hos pasienter med cUVI. Det primære målet i hver studie var å evaluere sikkerhet og tolerabilitet av ceftazidim-avibaktam (+/- metronidazol). Sekundære mål inkluderte evaluering av farmakokinetikk og effekt; effekt var et deskriptivt endepunkt i begge studiene. Klinisk tilhelingsrate ved TOC (ITT) var 91,8 % (56/61) for Zavicefta sammenlignet med 95,5 % (21/22) for meropenem hos pediatriske pasienter med cIAI. Mikrobiologisk elimineringsrate ved TOC (mikro-ITT) var 79,6 % (43/54) for Zavicefta sammenlignet med 60,9 % (14/23) for cefepim hos pediatriske pasienter med cUVI.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zavicefta i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av cIAI, cUVI, pneumoni og gram-negative bakterielle infeksjoner (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Proteinbindingen av både ceftazidim og avibaktam hos mennesker er henholdsvis ca. 10 % og 8 %. Steady-state distribusjonsvolumet for ceftazidim og avibaktam var henholdsvis ca. 17 l og 22 l hos friske voksne etter infusjon over 2 timer hver 8. time av gjentatte doser med 2 g/0,5 g ceftazidim/avibaktam. Både ceftazidim og avibaktam penetrerer over til human bronkial epitallagvæske (ELF) i samme grad, med konsentrasjoner på ca. 30 % av plasmakonsentrasjonene. Konsentrasjon-tidsprofilene er like for ELF og plasma.

Penetrering av ceftazidim over en intakt blod-hjernebarriere er lav. Ceftazidimkonsentrasjoner på 4 til 20 mg/l eller mer oppnås imidlertid i CSV dersom hjernehindene er inflammete. Penetrering av avibaktam over blod-hjernebarrieren er ikke klinisk undersøkt, men hos kaniner med inflammete hjernehindner var imidlertid eksponering i CSV for ceftazidim og avibaktam på henholdsvis 43 % og 38 % av plasma AUC. Ceftazidim passerer hurtig placenta, og skilles ut i morsmelk.

Biotransformasjon

Ceftazidim metaboliseres ikke. Det ble ikke sett noen metabolisme av avibaktam i humane leverkulturer (mikrosomer og hepatocytter). Uendret avibaktam var den viktigste legemiddel-relaterte komponenten i humant plasma og urin etter dosering med [¹⁴C]-avibaktam.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for både ceftazidim og avibaktam er omtrent 2 timer etter intravenøs administrering. Ceftazidim skilles ut uendret i urinen ved hjelp av glomerulær filtrasjon, ca. 80-90 % av dosen gjenfinnes i urinen i løpet av 24 timer. Avibaktam skilles ut uendret i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, noe som tyder på aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Ca. 97 % av avibaktamdosen gjenfinnes i urinen, 95 % i løpet av 12 timer. Mindre enn 1 % av ceftazidim skilles ut via galle, og mindre enn 0,25 % av avibaktam skilles ut via feces.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til både ceftazidim og avibaktam er omtrent lineære over doseområdet som er undersøkt (0,05 g til 2 g) for en enkel intravenøs administrering. Ingen merkbar akkumulering av ceftazidim eller avibaktam ble sett etter flere intravenøse infusjoner med 2 g/0,5 g ceftazidim/avibaktam administrert hver 8. time i opptil 11 dager hos friske voksne med normal nyrefunksjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjon av ceftazidim og avibaktam er redusert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig økning i avibaktam AUC er henholdsvis 3,8 ganger og 7 ganger hos individer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde ingen effekt på farmakokinetikken til ceftazidim hos personer som fikk 2 g administrert intravenøst hver 8. time i 5 dager, gitt at nyrefunksjon ikke var nedsatt. Farmakokinetikken til ceftazidim hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. Farmakokinetikken til avibaktam hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, uansett grad, er ikke undersøkt.

Siden ceftazidim og avibaktam ikke ser ut til å gjennomgå signifikant hepatisk metabolisme er det ikke forventet at den systemiske clearancen til noen av virkestoffene vil endres signifikant av nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Redusert clearance av ceftazidim ble sett hos eldre pasienter som i hovedsak var på grunn av aldersrelatert reduksjon av renal clearance av ceftazidim. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden av ceftazidim varierte fra 3,5 til 4 timer etter en intravenøs bolusdose med 2 g hver 12. time hos eldre pasienter som er 80 år eller eldre.

Etter en enkelt intravenøs administrasjon av 500 mg avibaktam som en 30 min IV-infusjon hadde de eldre en langsommere terminal halveringstid av avibaktam. Dette kan tilskrives aldersrelatert reduksjon av renal clearance.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til ceftazidim og avibaktam ble evaluert hos pediatriske pasienter fra 3 måneder til < 18 års alder med mistenkte eller bekreftede infeksjoner etter en enkeltdose med ceftazidim 50 mg/kg og avibaktam 12,5 mg/kg for pasienter som veier < 40 kg, eller Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 gram og avibaktam 0,5 gram) for pasienter som veier ≥ 40 kg. Plasmakonsentrasjoner av ceftazidim og avibaktam lignet på tvers av alle fire alderskohorter i studien (3 måneder til < 2 år, 2 til < 6 år, 6 til < 12 år, og 12 til < 18 år). Ceftazidim og avibaktam AUC_{0-t} og C_{max}-verdier i de to eldre kohortene (pediatriske pasienter fra 6 til < 18 år), som hadde mer omfattende farmakokinetisk prøvetaking, lignet de som ble observert hos friske, voksne forsøkspersoner med normal nyrefunksjon som fikk Zavicefta 2 g/0,5 g. Data fra denne studien og de to pediatriske fase 2-studiene hos pasienter med cIAI og cUVI ble slått sammen med farmakokinetiske data fra voksne (fase 1 til fase 3) for å oppdatere den farmakokinetiske populasjonsmodellen, som ble brukt til å utføre simuleringer for å evaluere oppnåelsen av farmakokinetiske/farmakodynamiske mål. Resultater fra disse simuleringene viste at de anbefalte doseregimene for pediatriske pasienter med cIAI, cUVI og sykehuservrevet pneumoni/VAP, inkludert dosejusteringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, resulterer i systemisk eksponering og verdier for oppnåelse av farmakokinetiske/farmakodynamiske mål lignende de hos voksne ved den godkjente Zavicefta-dosen på 2 g/0,5 g administrert over 2 timer, hver 8. time.

Det er begrenset erfaring med bruk av ceftazidim pluss avibaktam i de pediatriske gruppene på 3 måneder < 6 måneder. De anbefalte doseregimene er basert på simuleringer som ble gjennomført ved bruk av de endelige farmakokinetiske populasjonsmodellene. Simuleringer viste at de anbefalte doseregimene resulterte i eksponeringer som var sammenlignbare med andre aldersgrupper med oppnåelse av farmakokinetiske/farmakodynamiske mål > 90 %. Basert på data fra de fullførte pediatriske studiene ved de anbefalte doseregimene, var det ingen holdepunkter for over- eller undereksponering hos forsøkspersonene i alderen 3 måneder til < 6 måneder.

I tillegg er det svært begrensede data hos pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 2 år med nedsatt nyrefunksjon (CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²), og det finnes ikke data for alvorlig nedsatt nyrefunksjon fra de fullførte pediatriske kliniske studiene. Farmakokinetiske populasjonsmodeller for ceftazidim og avibaktam ble brukt for å utføre simuleringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn og rase

Farmakokinetikken til ceftazidim/avibaktam var ikke signifikant påvirket av kjønn eller rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ceftazidim

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført med ceftazidim.

Avibaktam

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier

er ikke utført med avibaktam.

Reproduksjonsstudier

Hos drektige kaniner som fikk administrert avibaktam i doser på 300 og 1000 mg/kg/dag var det en doserelatert lavere gjennomsnittlig føtalvekt og forsinket ossifikasjon, potensielt relatert til maternal toksisitet. Plasma eksponeringsnivå for maternal og føtal NOAEL (100 mg/kg/dag) indikerer moderat til lave sikkerhetsmarginer.

Hos rotter ble det ikke sett uønskede effekter på embryoføtal utvikling eller fertilitet. Etter administrering av avibaktam gjennom drektighet og diegiving hos rotter var det ingen effekter på overlevelse, vekst eller utvikling hos avkommet. Det var imidlertid en økt insidens av utvidet nyrebekken og urinledere hos mindre enn 10 % av rotteavkommene der maternale eksponeringer var høyere enn eller lik ca. 1,5 ganger terapeutisk eksponering hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumkarbonat (vannfri)

6.2 Uforlikeligheter

Kompatibilitet av Zavicefta med andre legemidler har ikke blitt fastslått. Zavicefta skal ikke blandes med eller tilsettes fysisk i oppløsninger som inneholder andre legemidler.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Tørt pulver

3 år.

Etter rekonstituering

Det rekonstituerte hetteglasset skal brukes umiddelbart

Etter fortykning

Infusjonsposer

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med fortykningsmidlene listet opp i pkt. 6.6 (ceftazidimkonsentrasjon 8 mg/ml), er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist (fra første anbrudd av hetteglass) i opptil 12 timer ved 2-8 °C, etterfulgt av opptil 4 timer ved høyst 25°C.

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med fortykningsmidlene listet opp i pkt. 6.6 (ceftazidimkonsentrasjon > 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist (fra første anbrudd av hetteglass) i opptil 4 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukslagrings- og -betingelser før bruk brukerens ansvar og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor.

Infusjonssprøyter

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er demonstrert (fra første anbrudd av hetteglass) i opptil 6 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukslagringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal ikke være lengre enn 6 timer ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av glass (Type 1) lukket med en gummipropp (halobutyl) og en omsluttende flip-off aluminiumshette.

Dette legemidlet leveres i pakninger á 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret må rekonstitueres med vann til injeksjon og dette konsentratet må deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en svakt gul oppløsning, og den er partikkelfri.

Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) er et kombinasjonspreparat; hvert hetteglass inneholder 2 g ceftazidim og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 4:1. Doseanbefalinger er kun basert på ceftazidimkomponenten.

Standard aseptisk teknikk skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen. Doser kan bli fremstilt i en infusjonspose av passende størrelse eller en infusjonssprøyte.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Instruksjoner for fremstilling av voksne og pediatrike doser i INFUSJONSPOSE eller i INFUSJONSSPRØYTE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å fremstille en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 8–40 mg/ml ceftazidim. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene. **For pediatrike pasienter i alderen 3 til 12 måneder** er det også gitt detaljerte trinn for å fremstille en 20 mg/ml konsentrasjon (tilstrekkelig i de fleste tilfeller).

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Sett inn kanylen i proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjon.
 - b) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.

- c) Sett inn kanylen som skal frigi gass i proppen i hetteglasset **etter at** legemidlet er løst opp, slik at det indre trykket blir borte (dette er viktig for å bevare legemidlets sterilitet).
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (endelig konsentrasjon må være **8–40 mg/ml** ceftazidim):
- a) Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder en av følgende: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringer-laktat oppløsning.
- b) Infusjonssprøyte: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen kombinert med et tilstrekkelig volum av fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning).

Se tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Fremstilling av Zavicefta-doser for voksne og pediatriske pasienter i INFUSJONSPOSE eller INFUSJONSSPRØYTE.

Zavicefta dose (ceftazidim) ¹	Volum som skal trekkes ut av det rekonstituerte hetteglasset	Endelig volum etter fortynning i infusjonspose ²	Endelig volum i infusjonssprøyte
2 g	Totalt innhold (ca. 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Alle andre doser	Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose: Dose (mg ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidim	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonsposen og foretrukket endelig konsentrasjon (må være 8–40 mg/ml ceftazidim)	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonssprøyten og foretrukket endelig konsentrasjon (må være 8–40 mg/ml ceftazidim)

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

² Fortynn til endelig ceftazidimkonsentrasjon på 8 mg/ml for bruksstabilitet i opptil 12 timer ved 2–8 °C, etterfulgt av opptil 4 timer ved høyst 25 °C (dvs. fortynn 2 g ceftazidimdose i 250 ml, 1 g ceftazidimdose i 125 ml, 0,75 g ceftazidimdose i 93 ml, osv.). Alle andre ceftazidimkonsentrasjoner (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) har bruksstabilitet opptil 4 timer ved høyst 25 °C.

Fremstilling av Zavicefta til bruk hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder i INFUSJONSSPRØYTE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å fremstille en infusjonsoppløsning med en endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim (tilstrekkelig i de fleste tilfeller). Alternative konsentrasjoner kan fremstilles, men må ha et endelig konsentrasjonsområde på 8–40 mg/ml ceftazidim.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
- a) Stikk kanylen gjennom proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjon.
- a) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.
- b) Stikk kanylen som skal frigi luft gjennom proppen i hetteglasset **etter at** legemidlet er oppløst, slik at det indre trykket blir borte (dette er viktig for å bevare preparatets sterilitet).
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon til en endelig konsentrasjon på **20 mg/ml** ceftazidim:
- a) Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen kombinert med et ytterligere fortynningsmiddel etter behov (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning), til en infusjonssprøyte.

- b) Se tabell 8, 9 eller 10 nedenfor for å bekrefte beregningene. De viste verdiene er omtrentlige, da det kan være nødvendig å runde opp eller ned til nærmeste graderingsmerke på en sprøyte av passende størrelse. Vær oppmerksom på at tabellene IKKE inneholder alle mulige beregnede doser, men kan brukes til å beregne omtrentlig volum for å verifisere beregningen.

Tabell 8: Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med creatininclearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 50 mg/kg ceftazidim	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 måneder til < 6 måneder 40 mg/kg ceftazidim	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

Tabell 9: Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCL 31 til 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 25 mg/kg ceftazidim	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 måneder til < 6 måneder 20 mg/kg ceftazidim	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

Tabell 10: Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCL 16 til 30 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 18,75 mg/kg ceftazidim	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 måneder til < 6 måneder 15 mg/kg ceftazidim	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1109/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 2016

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ceftazidim/avibaktam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder ceftazidimpentahydrat tilsvarende 2 g ceftazidim og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet har et høyt natriuminnhold (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk
Fortynnes før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1109/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver til konsentrat
ceftazidim/avibaktam
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

ceftazidim 2 g/avibaktam 0,5 g

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ceftazidim/avibaktam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zavicefta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zavicefta
3. Hvordan du bruker Zavicefta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zavicefta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zavicefta er og hva det brukes mot

Hva Zavicefta er

Zavicefta er et antibiotikum som inneholder de to virkestoffene ceftazidim og avibaktam.

- Ceftazidim tilhører gruppen av antibiotika som kalles "cefalosporiner". Det kan drepe mange typer bakterier.
- Avibaktam er en "betalaktamasehemmer" som hjelper ceftazidim å drepe enkelte bakterier som det ikke kan drepe på egenhånd.

Hva Zavicefta brukes mot

Zavicefta brukes hos voksne og barn over 3 måneder til å behandle:

- infeksjoner i mage og tarm (abdomen)
- infeksjoner i blæren eller nyrene, kalt "urinveisinfeksjon"
- lungebetennelse, også kalt "pneumoni"
- infeksjoner som er forårsaket av bakterier som andre antibiotika ikke klarer å drepe

Zavicefta brukes til å behandle infeksjoner i blodet forårsaket av infeksjoner i mage og tarm, urinveiene eller lungebetennelse hos voksne.

Hvordan Zavicefta virker

Zavicefta virker ved å drepe enkelte typer bakterier som kan gi alvorlige infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Zavicefta

Bruk ikke Zavicefta dersom:

- du er allergisk overfor ceftazidim, avibaktam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du er allergisk overfor andre antibiotika av cefalosporintypen
- du noen gang har hatt en alvorlig allergisk reaksjon på antibiotika som tilhører gruppen penicilliner eller karbapenemer

Ikke bruk Zavicefta dersom noe av det som er nevnt over gjelder deg. Kontakt lege eller sykepleier før du begynner å bruke Zavicefta dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Zavicefta dersom:

- du noen gang har hatt en allergisk reaksjon (selv kun hudutslett) på antibiotika som tilhører gruppen penicilliner eller karbapenemer
- du har nyreproblemer- legen vil muligens gi deg en lavere dose for å være sikker på at du ikke får for mye legemiddel. Dette kan forårsake symptomer slik som krampeanfoll (se avsnittet

Dersom du tar for mye av Zavicefta)

Snakk med lege eller sykepleier før du begynner å bruke Zavicefta hvis noe av det som er nevnt over gjelder deg, eller dersom du er usikker.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du får diaré under behandlingen.

Andre infeksjoner

Det er en liten mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen bakterie under eller etter behandling med Zavicefta. Dette inkluderer trøske (soppinfeksjon i munnen eller i underlivet).

Laboratorietester

Fortell legen din at du bruker Zavicefta dersom du skal ta noen tester. Dette er fordi du kan få et unormalt resultat på en test som kalles "DAGT" eller "Coombs". Denne testen påviser antistoffer som er rettet mot de røde blodcellene dine.

Zavicefta kan også påvirke resultatet i enkelte tester som sjekker for sukker i urinen. Informer personen som tar prøven at du har fått Zavicefta.

Barn og ungdom

Zavicefta skal ikke brukes til barn under 3 måneder. Dette er fordi det ikke er kjent om det er trygt å bruke dette legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zavicefta

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med legen din før du bruker Zavicefta dersom du tar noen av følgende legemidler:

- et antibiotikum kalt kloramfenikol
- en type antibiotika som kalles et aminoglykosid – f.eks. gentamicin, tobramycin
- en vandrivende tablett som kalles furosemid
- et legemiddel mot gikt som kalles probenecid

Fortell legen din før du begynner å ta Zavicefta dersom noe av det som er nevnt over gjelder deg.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Zavicefta kan gjøre at du føler deg svimmel. Dette kan påvirke evnen din til å kjøre, bruke verktøy eller maskiner.

Zavicefta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder omtrent 146 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 7,3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Snakk med lege eller apotek dersom du trenger 3 eller flere hetteglass daglig i en utvidet periode, spesielt om du er bedt om å bruke lite salt (natrium) i kosten.

3. Hvordan du bruker Zavicefta

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege eller en sykepleier.

Hvor mye som skal gis

Den anbefalte dosen hos voksne er ett hetteglass (2 g ceftazidim og 0,5 g avibaktam) hver 8. time. Dosen for barn fra 3 måneder og eldre vil bli beregnet av legen basert på barnets vekt og alder.

Det gis som et drypp inn i en vene – dette vil normalt ta ca. 2 timer.

Behandlingsforløpet vil vanligvis vare fra 5 dager og opp til 14 dager, avhengig av hvilken type infeksjon du har og hvordan du reagerer på behandlingen.

Personer med nyreproblemer

Dersom du har nyreproblemer kan det hende at legen din gir deg en lavere dose. Dette er fordi Zavicefta skilles ut fra kroppen din via nyrene.

Dersom du tar for mye av Zavicefta

Zavicefta vil bli gitt deg av en lege eller en sykepleier, så det er lite sannsynlig at du vil få feil dose. Dersom du likevel opplever bivirkninger eller tror at du har fått for mye Zavicefta må du si ifra til legen eller sykepleieren med en gang. Dersom du bruker for mye Zavicefta kan det ha effekt på hjernen og forårsake krampeanfallet eller koma.

Dersom du har glemt å ta Zavicefta

Dersom du tror at du har gått glipp av en dose, fortell lege eller sykepleier med en gang.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen din umiddelbart dersom du oppdager noe av de følgende alvorlige bivirkningene. Det kan hende du trenger øyeblikkelig medisinsk behandling:

- alvorlig allergisk reaksjon – tegn inkluderer plutselig hevelse i lepper, ansikt, hals eller tunge, et alvorlig utslett eller annen alvorlig hudreaksjon, problemer med å svelge eller å puste. Denne reaksjonen kan være livstruende.
- diaré som blir verre eller som ikke går over, eller blod eller slim i avføringen – dette kan skje under eller etter behandling med Zavicefta. Dersom dette skjer skal du ikke ta legemidler som stopper eller hemmer bevegelse i tarmen (peristaltikken).

Fortell legen din umiddelbart dersom du oppdager noen av de alvorlige bivirkningene nevnt over.

Andre bivirkninger

Fortell lege eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- unormale resultater på en test som kalles "DAGT" eller "Coombs". Denne testen påviser antistoffer som er rettet mot de røde blodcellene dine. Det er mulig at dette kan forårsake anemi (som kan få deg til å føle deg trøtt) og gulsott (gul farge i hud og øyne)

Vanlige: (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- soppinfeksjoner, inkludert i munnen og i skjeden
- endring i antall av enkelte typer blodceller (kalles "eosinofile" og "trombocytter") – vises i blodprøver

- hodepine
- svimmelhetsfølelse
- kvalme eller oppkast
- buksmerter
- diaré
- økt antall av enkelte enzymer som produseres i leveren – vises i blodprøver
- kløende hudutslett med hevelse (elveblest)
- kløe
- rødhet, smerte eller hevelse der Zavicefta ble gitt i en blodåre
- feber

Mindre vanlige: (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- økt antall av en type blodceller (kalles "lymfocytter") – vist i blodprøver
- redusert antall av enkelte typer blodceller (kalles "leukocytter") – vist i blodprøver
- prikkende følelse eller nummenhet
- ekkel smak i munnen
- økt nivå av enkelte substanser i blodet (kalles "kreatinin" og "urea"). Disse viser hvor godt nyrene dine fungerer.

Svært sjeldne: (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer)

- hevelse i deler av nyren som fører til en reduksjon av den normale funksjonen

Ikke kjent: (frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data)

- signifikant reduksjon i en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon – vist i blodprøver
- reduksjon i antall røde blodceller (hemolytisk anemi) – vist i blodprøver
- alvorlig allergisk reaksjon (se "Alvorlige bivirkninger" ovenfor)
- at det hvite i øyet eller huden blir gulaktig
- plutselig alvorlig hudutslett eller blemmedannelse eller flassing av huden, muligens fulgt av høy feber eller smerter i leddene (dette kan være tegn på mer alvorlige medisinske tilstander som f.eks. toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme eller en tilstand som heter DRESS som er en legemiddelrelatert reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer)
- hevelse under huden, særlig lepper og rundt øynene

Fortell lege eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zavicefta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakken for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zavicefta

- Virkestoffer er ceftazidim og avibaktam. Hvert hetteglass inneholder ceftazidimpentahydrat tilsvarende 2 g ceftazidim og avibaktamnatrium tilsvarende 0,5 g avibaktam.
- Andre innholdsstoffer er natriumkarbonat (vannfritt) (se avsnitt 2 «Zavicefta inneholder natrium»).

Hvordan Zavicefta ser ut og innholdet i pakningen

Zavicefta er et hvitt til gult pulver for konsentrat for infusjon, oppløsning i et hetteglass. Det er tilgjengelig i pakker á 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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)10 406 43 01

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 A.E.
Τηλ.: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Vennligst les preparatomtalen før forskrivning.

Kompatibiliteten til Zavicefta sammen med andre legemidler er ikke fastslått. Zavicefta bør ikke blandes med eller fysisk tilføres oppløsninger som inneholder andre legemidler.

Pulveret må rekonstrueres med vann til injeksjoner, og det endelige konsentratet skal deretter umiddelbart fortynnes før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen har en svakt gul farge, og den er partikkelfri.

Bland forsiktig for å rekonstituere, og sjekk at innholdet er fullstendig oppløst. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Infusjonsposer

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med fortynningsmidlene listet opp i pkt. 6.6 (ceftazidimkonsentrasjon 8 mg/ml), er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk demonstrert (fra første anbrudd av hetteglasset) i opptil 12 timer ved 2–8 °C, etterfulgt av opptil 4 timer ved høyst 25 °C.

Hvis den intravenøse oppløsningen klargjøres med fortynningsmidlene listet opp i pkt. 6.6 (ceftazidimkonsentrasjon > 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist (fra første anbrudd av hetteglass) i opptil 4 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukslagringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og må ikke overskride tid og temperatur som nevnt ovenfor.

Infusjonssprøyter

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er demonstrert (fra første anbrudd av hetteglasset) i opptil 6 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukslagringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal ikke være lengre enn 6 timer ved høyst 25 °C.

Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) er et kombinasjonspreparat; hvert hetteglass inneholder 2 g ceftazidim og 0,5 g avibaktam i et fast forhold på 4:1. Doseringsanbefalinger er kun basert på ceftazidimkomponenten.

Standard aseptisk teknikk skal brukes ved fremstilling av oppløsning og ved administrasjon. Doser skal fremstilles i en infusjonspose eller infusjonssprøyte av passende størrelse.

Den ferdige oppløsningen skal administreres over 120 minutter.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen, bør ikke overstige 30 minutter.

Instruksjoner for fremstilling av doser for voksne og pediatriske pasienter i INFUSJONSPOSE eller i INFUSJONSSPRØYTE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å fremstille en infusjonsoppløsning med en sluttkonsentrasjon på 8–40 mg/ml ceftazidim. Alle beregninger skal fullføres før man starter på disse trinnene. **For pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder** er det også gitt detaljerte trinn for å fremstille en 20 mg/ml konsentrasjon (tilstrekkelig i de fleste tilfeller).

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Stikk kanylen gjennom proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjoner.
 - b) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.

- c) Stikk kanylen som skal frigi luft gjennom proppen i hetteglasset **etter at** legemidlet er oppløst, slik at det indre trykket blir borte (dette er viktig for å bevare legemidlets sterilitet).
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon (den endelige konsentrasjonen må være **8–40 mg/ml** ceftazidim):
- a) Infusjonspose: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen til en infusjonspose som inneholder én av følgende: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller Ringer-laktat oppløsning.
- b) Infusjonssprøyte: Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen kombinert med et tilstrekkelig volum av fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning).

Se tabellen nedenfor.

Fremstilling av Zavicefta-doser for voksne og pediatriske pasienter i INFUSJONSPOSE eller i INFUSJONSSPRØYTE.

Zavicefta dose (ceftazidim) ¹	Volum som skal trekkes ut av det rekonstituerte hetteglasset	Endelig volum etter fortynning i infusjonspose ²	Endelig volum i infusjonssprøyte
2 g	Totalt innhold (ca. 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Alle andre doser	Volum (ml) beregnet basert på nødvendig dose: Dose (mg ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidim	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonssprøyten og foretrukket endelig konsentrasjon (må være 8–40 mg/ml ceftazidim)	Volum (ml) vil variere basert på størrelsen på infusjonssprøyten og foretrukket endelig konsentrasjon (må være 8–40 mg/ml ceftazidim)

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

² Fortynn til endelig ceftazidimkonsentrasjon på 8 mg/ml for bruksstabilitet i opptil 12 timer ved 2–8 °C, etterfulgt av opptil 4 timer ved høyst 25 °C (dvs. fortynn 2 g ceftazidimdose i 250 ml, 1 g ceftazidimdose i 125 ml, 0,75 g ceftazidimdose i 93 ml, osv.). Alle andre ceftazidimkonsentrasjoner (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) har bruksstabilitet opptil 4 timer ved høyst 25 °C.

Fremstilling av Zavicefta for bruk hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder i INFUSJONSSPRØYTE:

MERK: Følgende prosedyre beskriver trinnene for å fremstille en infusjonsløsning med en endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim (tilstrekkelig i de fleste tilfeller). Alternative konsentrasjoner kan fremstilles, men må ha et endelig konsentrasjonsområde på 8–40 mg/ml ceftazidim.

1. Klargjør den **rekonstituerte oppløsningen (167,3 mg/ml** ceftazidim):
- a) Stikk kanylen gjennom proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjon.
- b) Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.
- c) Stikk kanylen som skal frigi luft gjennom proppen i hetteglasset **etter at** legemidlet er oppløst, slik at det indre trykket blir borte (dette er viktig for å bevare produktets sterilitet).
2. Klargjør den **endelige oppløsningen** for infusjon til en endelig konsentrasjon på **20 mg/ml** ceftazidim):
- a) Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere ved å overføre et passende beregnet volum av den rekonstituerte oppløsningen, kombinert med ytterligere fortynningsmiddel (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning) til en infusjonssprøyte.
- b) Se tabellene enedenfor for å bekrefte beregningene. De viste verdiene er omtrentlige, da det kan være nødvendige å runde opp eller ned til nærmeste graderingsmerke på en sprøyte av

passende størrelse. Vær oppmerksom på at tabellene IKKE inneholder alle mulige beregnede doser, men kan brukes til å beregne omtrentlig volum for å verifisere beregningen

Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med kreatininclearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 50 mg/kg ceftazidim	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 måneder til < 6 måneder 40 mg/kg ceftazidim	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCL 31 til 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg) ¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 25 mg/kg ceftazidim	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 måneder til < 6 måneder 20 mg/kg ceftazidim	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.

Fremstilling av Zavicefta (endelig konsentrasjon på 20 mg/ml ceftazidim) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCL 16 til 30 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta dose (mg/kg)¹	Vekt (kg)	Dose (mg ceftazidim)	Volum rekonstituert oppløsning som skal trekkes opp av hetteglasset (ml)	Volum av fortynningsmiddel som skal tilsettes (ml)
6 måneder til 12 måneder 18,75 mg/kg ceftazidim	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 måneder til < 6 måneder 15 mg/kg ceftazidim	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Kun basert på ceftazidimkomponenten.