

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 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).

Hjelpestoffer med kjent effekt: hvert hetteglass inneholder 6,44 mmol natrium (ca. 148 mg).

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 behandling av følgende infeksjoner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Komplisert intraabdominal infeksjon (komplisert IAI)
- Komplisert urinveisinfeksjon (komplisert UVI), inkludert pyelonefritt
- Sykehuservrevet pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

Tabell 1 viser anbefalt intravenøs dose hos pasienter med estimert kreatininclearance (CrCL)  $\geq 51$  ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabell 1 Anbefalt intravenøs dose hos pasienter med estimert CrCL  $\geq 51$  ml/min<sup>1</sup>

Type infeksjon	Dose med ceftazidim/avibaktam	Frekvens	Infusjons-tid	Varighet av behandling
Komplisert IAI <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-14 dager
Komplisert UVI, inkludert pyelonefritt <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-10 dager <sup>4</sup>
Sykehuservrevet pneumoni, inkludert VAP <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	7-14 dager
Infeksjoner forårsaket av aerobe Gram-negative organismer hos pasienter med begrensede behandlingsmuligheter <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, patogener og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CrCL estimert ved hjelp av Cockcroft-Gault formel

<sup>2</sup> Skal brukes i kombinasjon med metronidazol når man vet eller mistenker at anaerobe patogener bidrar til infeksjonsprosessen

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

<sup>4</sup> Den totale varigheten som er vist kan inkludere intravenøs Zavicefta etterfulgt av hensiktsmessig oral behandling

<sup>5</sup> Det er svært begrenset erfaring med bruk av Zavicefta i mer enn 14 dager

### 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  $\geq 51$ – $\leq 80$  ml/min) (se pkt. 5.2).

Tabell 2 viser anbefalte dosejusteringer hos pasienter med estimert CrCL  $\leq 50$  ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2 Anbefalte intravenøse doser hos pasienter med estimert CrCL  $\leq 50$  ml/min<sup>1</sup>

Estimert CrCL (ml/min)	Doseregime <sup>2</sup>	Frekvens	Infusjonstid
31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	2 timer
6-15	0,75 g/0,1875 g	Hver 24. time	2 timer
ESRD inkludert i hemodialyse <sup>3</sup>	0,75 g/0,1875 g	Hver 48. time	2 timer

<sup>1</sup> CrCL estimert ved hjelp av Cockcroft-Gault-formelen

<sup>2</sup> Doseanbefalinger er basert på farmakokinetisk-modellering

<sup>3</sup> 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.

### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Gjeldende data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Zavicefta administreres som en intravenøs infusjon over 120 minutter med et infusjonsvolum på 100 ml.

For instruksjoner vedrørende 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.

### *Clostridium difficile*-assosiert diaré

*Clostridium 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 *Clostridium 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*

I to studier hos pasienter med komplisert IAI var de vanligste diagnosene (ca. 42 %) perforasjon av appendiks eller periappendikulær abscess. Ca. 87 % av pasientene hadde APACHE II-score på  $\leq 10$ , og 4,0 % 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*

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

### *Sykehuservvert pneumoni, inkludert ventilatorassosiert pneumoni*

I en enkeltstudie hos pasienter med sykehuservvert pneumoni hadde 280/808 (34,7 %) VAP og 40/808 (5,0 %) 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 organismer 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 organismer

Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer (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 enzybaserte tester for glykosuri.

#### Kontrollert natriumdiett

Hvert hetteglass inneholder totalt 6,44 mmol natrium (ca. 148 mg), tilsvarende 7,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 22,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Dette må tas i betraktning ved administrering av Zavicefta hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **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 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 pasienter 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 organklasser. Frekvenskategoriene er estimert fra bivirkninger og/eller potensielt klinisk signifikante uregelmessigheter i laboratorieresvar, og er definert i hht. følgende konvensjon:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 3: Frekvens av bivirkningene etter organklasser

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Candidiasis (inkl. vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis)	Clostridium difficile kolitt Pseudo-membranøs kolitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Positiv direkte Coombs test	Eosinofili Trombocytose Trombocytopeni	Neutropeni Leukopeni Lymfocytose		Agranulocytose Hemolytisk anemi

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
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 Økt laktatdehydrogenase i blod			Gulsott
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	



Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Trombose på infusjonsstedet Flebitt på infusjonsstedet Pyreksi			

### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos barn er basert på sikkerhetsdata fra en studie der 61 pediatriske pasienter i alderen fra 3 år opptil 18 år med komplisert IAI fikk Zavicefta. Sikkerhetsprofilen hos disse 61 barna var generelt lik den som ble observert i den voksne populasjonen med komplisert IAI.

### 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 avibaktamdosene fjernet.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, ceftazidim, kombinasjoner, ATC-kode: J01DD52

### Virkningsmekanisme

Ceftazidim hemmer syntese av bakteriell peptidoglykan cellevegg ved å binde seg til penicillinbindende-proteiner (PBP), som fører til bakteriell cellysering 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-enzymene. 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<sub>er</sub>, redusert permeabilitet av yttermembranen for noen av virkestoffene, aktiv effluks av noen av virkestoffene og betalaktamase-enzymene 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:

<b>Organisme</b>	<b>Følsomme</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriaceae</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<sub>T</sub>).

### 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*

#### **Sykehuservvet 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.

### Pediatrisk populasjon

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 intra-abdominale infeksjoner, urinveisinfeksjoner, pneumoni og gram-negative bakterielle infeksjoner (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk 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. 22 l og 18 l hos friske voksne etter infusjon over 2 timer hver 8. time av gjentatte doser med 2000 mg/500 mg 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 hjernehirner 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 [<sup>14</sup>C]-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 (50 mg til 2000 mg) for en enkel intravenøs administrering. Ingen merkbar akkumulering av ceftazidim eller avibaktam ble sett etter flere intravenøse infusjoner med 2000 mg/500 mg 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 ( $\geq 65$ 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.

#### *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 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumkarbonat (vannfri)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må 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 fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i opptil 24 timer ved 2-8 °C, etterfulgt av opptil 12 timer ved høyst 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukslagringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitusjon/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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.

Standard aseptisk teknikk skal brukes ved klargjøring og administrering av oppløsningen.

1. Før inn kanylen i proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjon.
2. Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.
3. Ikke sett inn kanylen som skal friggi gass før legemidlet er løst opp. Sett inn kanylen som skal friggi gass i proppen i hetteglasset slik at det indre trykket blir borte.
4. Overfør umiddelbart alt innholdet (ca. 12,0 ml) av oppløsningen til en infusjonspose. Reduserte doser kan oppnås ved å overføre et passende volum av oppløsningen til en infusjonspose basert på innhold av ceftazidim og avibaktam på henholdsvis 167,3 mg/ml og 41,8 mg/ml. En dose på 1000 mg/250 mg oppnås med en 6,0 ml alikvot eller en dose på 750 mg/187,5 mg oppnås med en 4,5 ml alikvot.

NB: For å bevare steriliteten til produktet er det viktig at kanylen som skal friggi gass ikke settes inn i proppen i hetteglasset før legemidlet er løst opp.

Hetteglass med ceftazidim/avibaktam pulver skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjon, etterfulgt av risting til innholdet er løst opp. En infusjonspose kan inneholde et av følgende: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, natriumklorid 4,5 mg/ml og dekstrose 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning (0,45 % natriumklorid og 2,5 % dekstrose), eller Ringer-laktat oppløsning. En infusjonspose på 100 ml kan brukes til å klargjøre infusjonen, basert på volumet pasienten trenger. Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen bør ikke overstige 30 minutter.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

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

## **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**

24. juni 2016

## **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

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

## **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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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**

Inneholder natriumkarbonat – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- 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 til å behandle voksne med:

- 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

##### 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)
- dersom du er allergisk overfor andre antibiotika av cefalosporintypen
- dersom 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**

Rådfør deg 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 krampeanfall (se avsnittet

#### **Dersom du tar for mye av Zavicefta)**

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

Rådfør deg 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 og ungdom. Dette er fordi det ikke er kjent om det er trygt å bruke dette legemidlet i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Zavicefta**

Rådfør deg 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**

Rådfør deg 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**

Maksimalt anbefalt daglig dose av dette legemidlet inneholder 444 mg natrium (finnes i bordsalt). Dette tilsvarer 22,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Rådfør deg med apotek eller lege dersom du er bedt om å bruke lite salt 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 er ett hetteglass (2 g ceftazidim og 0,5 g avibaktam) hver 8. time.

Det gis som et drypp inn i en vene – dette vil 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 elimineres 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 krampeanfoll 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 flere 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)

- unormalt resultat 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
- magesmerter
- 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 beholderen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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)

### 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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

PFIZER Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

#### Danmark

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### Norge

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****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 produktinformasjonen (SPC) før forskrivning.

Det må brukes aseptisk teknikk ved fremstilling av oppløsningen til infusjon. Innholdet i et hetteglass med Zavicefta skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vann til injeksjon. Instruksjoner for rekonstituering av hetteglass med Zavicefta er oppsummert under:

Dose styrke ceftazidim/avibaktam (mg)	Volum av fortynningsvæske som skal tilsettes (ml)	Omtrentlig konsentrasjon av ceftazidim/avibaktam (mg/ml)	Mengde som skal trekkes opp
2000/500	10	167,3/41,8	Hele volumet

1. Før inn kanylen i proppen i hetteglasset og injiser 10 ml sterilt vann til injeksjoner.
2. Trekk ut kanylen og rist hetteglasset til du har en klar oppløsning.
3. Ikke sett inn kanylen som skal frigi gass før legemidlet er løst opp. Sett inn kanylen som skal frigi gass i proppen i hetteglasset slik at det indre trykket blir borte.
4. Overfør umiddelbart alt innholdet (ca. 12,0 ml) av oppløsningen til en infusjonspose. Reduserte doser kan oppnås ved å overføre et passende volum av oppløsningen til en infusjonspose basert på innhold av ceftazidim og avibaktam på henholdsvis 167,3 mg/ml og 41,8 mg/ml. En dose på 1000 mg/250 mg oppnås med en 6,0 ml alikvot eller en dose på 750 mg/187,5 mg oppnås med en 4,5 ml alikvot.

NB: For å bevare steriliteten til produktet er det viktig at kanylen som skal frigi gass ikke settes inn i poppen i hetteglasset før legemidlet er løst opp.

Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes videre for å kunne gi Zavicefta infusjonsvæske, oppløsning. En infusjonspose på 100 ml kan brukes til å klargjøre infusjonen, basert på volumet pasienten trenger. Egnede infusjonsfortynningsvæsker inkluderer: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, natriumklorid 4,5 mg/ml og dekstrose 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning (0,45 % natriumklorid og 2,5 % dekstrose), eller Ringer-laktat oppløsning. Den ferdige oppløsningen skal administreres over 120 minutter.

Rekonstitusjonstid er mindre enn 2 minutter. Bland forsiktig for å rekonstituere og sjekk at innholdet er fullstendig oppløst. Den totale tidsbruken fra man starter rekonstitusjonen og til man ferdigstiller den intravenøse infusjonen bør ikke overstige 30 minutter. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler før administrasjon.

Den rekonstituerte oppløsningen er en svakt gul oppløsning, og den er partikkelfri.

Studier har vist at Zavicefta infusjonsvæske, oppløsning, er stabilt i opptil 12 timer ved romtemperatur. Alternativt er den stabil i opptil 24 timer i kjøleskap. Når oppløsningen tas ut av kjøleskapet til romtemperatur må den fortynnete oppløsningen brukes innen 12 timer. Den samlede tiden for stabilitet under bruk fra rekonstitusjon til administrering bør ikke overskride 36 timer (24 timer ved 2-8 °C pluss 12 timer i romtemperatur).

Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes omgående, med mindre rekonstitusjon og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og –betingelser før bruk brukerens ansvar.

Kompatibiliteten til Zavicefta med andre legemidler er ikke undersøkt. Zavicefta skal ikke blandes med eller fysisk tilsettes oppløsninger som inneholder andre legemidler.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

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