

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zavicefta 2 g/0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab tseftasidiimpentahüdraati, mis vastab 2 grammile tseftasidiimile, ja naatriumavibaktaami, mis vastab 0,5 grammile avibaktaamile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 167,3 mg tseftasidiimi ja 41,8 mg avibaktaami (vt lõik 6.6).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Zavicefta sisaldab ligikaudu 146 mg naatriumi vialis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zavicefta on näidustatud täiskasvanutele ja lastele vanuses 3 kuud ja vanemad järgnevate infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid, sh püelonefriit;
- haiglatekkene kopsupõletik, sh ventilaatorpneumoonia.

Täiskasvanud patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Lisaks on Zavicefta näidustatud aeroobsetest gramnegatiivsetest patogeenidest põhjustatud infektsioonide raviks täiskasvanutele ja lastele vanuses 3 kuud ja vanemad, kui muud ravivõimalused on piiratud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zaviceftat soovitatakse kasutada aeroobsetest gramnegatiivsetest patogeenidest põhjustatud infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad, kui muud ravivõimalused on piiratud ning ainult pärast konsulteerimist arstiga, kellel on nakkushaiguste ravis piisavad kogemused (vt lõik 4.4).

Annustamine

Annustamine täiskasvanutele, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on > 50 ml/min

Tabelis 1 on välja toodud soovitatav intravenoosne annus täiskasvanutele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on > 50 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tabel 1. Soovitatav annus täiskasvanutele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on > 51 ml/min¹

Infektsioon	Tseftasidiim/ avibaktaami annus	Sagedus	Infusiooni aeg	Ravi kestus
Kõhuõõne tüsistunud infektsioon ^{2,3}	2 g/0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	5...14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioon, sh püelonefriit ³	2 g/0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	5...10 päeva ⁴
Haiglatekkene kopsupõletik / ventilaatorpneumoonia ³	2 g/0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	7...14 päeva
Mis tahes ülalnimetatud infektsiooniga seoses esinev või kahtlustatav baktereemia	2 g/0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	Ravi kestus sõltub infektsiooni asukohast.
Aeroobsetest gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud infektsioonid piiratud ravivõimalustega patsientidel ^{2,3}	2 g/0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	Infektsiooni raskus- astmest, patogeeni(de)st ning patsiendi kliinilisest ja bakterioloogilisest paranemisest sõltuvalt ⁵

¹ CrCl hindamisel on kasutatud Cockcrofti-Gaulti valemit.

² Kasutamiseks kombinatsioonis metronidasooliga, kui on teada või kahtlustatakse, et infektsiooniprotsessis osalevad ka anaeroobsed patogeenid.

³ Kasutamiseks kombinatsioonis grampositiivsete patogeenide suhtes tõhusate antibiootikumidega, kui on teada või kahtlustatakse, et antud patogeenid osalevad infektsiooniprotsessis.

⁴ Väljatoodud kogukestus võib hõlmata Zavicefta intravenoosset manustamist ja sellele järgnevat vastavat suukaudset ravi.

⁵ Zavicefta üle 14 päeva kasutamise kogemus on piiratud.

Annustamine lastele, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on > 50 ml/min / 1,73 m²

Tabelis 2 on välja toodud soovitatav intravenoosne annus lastele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on > 50 ml / min / 1,73 m² (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tabel 2. Soovitatav annus lastele, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens¹ on > 50 ml/min / 1,73 m²

Infektsioon	Vanuse- rühm	Tseftasidiimi/ avibaktaami annus ⁷	Sagedus	Infusiooni aeg	Ravi kestus
Kõhuõõne tüsistunud infektsioon ^{2,3}	6 kuud kuni < 18 aastat	50 mg/kg / 12,5 mg/kg maksimaalselt 2 g / 0,5 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi	Kõhuõõne tüsistunud infektsioon: 5...14 päeva
VÕI kuseteede tüsistunud infektsioon, sh püelonefriit ³			Iga 8 tunni järel	2 tundi	Kuseteede tüsistunud infektsioon ⁴ : 5...14 päeva
VÕI haiglatekkene kopsu- põletik / ventilaator- pneumoonia ³	3 kuud kuni < 6 kuud ⁶	40 mg/kg / 10 mg/kg	Iga 8 tunni järel	2 tundi	Haiglatekkene kopsupõletik / ventilaator- pneumoonia: 7...14 päeva
VÕI aeroobsetest gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud infektsioonid piiratud ravivõimalustega patsientidel ^{2,3}					Piiratud ravivõimaluste korral: infektsiooni raskusastmest, patogeeni(de)st ning patsiendi kliinilisest ja bakterioloogilisest paranemisest sõltuvalt ⁵

¹ CrCl-i hindamiseks kasutati mittelaboratoorset Schwartzi valemit.

² Kasutamiseks kombinatsioonis metronidasooliga, kui on teada või kahtlustatakse, et infektsiooniprotsessis osalevad ka anaeroobsed patogeenid.

³ Kasutamiseks kombinatsioonis grampositiivsete patogeenide suhtes tõhusate antibiootikumidega, kui on teada või kahtlustatakse, et antud patogeenid osalevad infektsiooniprotsessis.

⁴ Väljatoodud ravikestus võib hõlmata Zavicefta intravenoosset manustamist ja sellele järgnevat sobivat suukaudset ravi.

⁵ Zavicefta üle 14 päeva kasutamise kogemus on väga piiratud.

⁶ Zavicefta kasutamise kogemus lastel vanuses 3 kuud kuni < 6 kuud on piiratud (vt lõik 5.2).

⁷ Tseftasidiim/avibaktaam on kombinatsioonravim fikseeritud 4 : 1 suhtes ja annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil (vt lõik 6.6).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (hinnanguline kreatiniini kliirens > 50...≤ 80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Tabelis 3 on välja toodud soovitatavad annuse kohandamised täiskasvanutel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens on ≤ 50 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamine täiskasvanutele, kelle CrCl on ≤ 50 ml/min

Tabel 3. Soovitavad annused täiskasvanutele, kelle hinnanguline kreatiini kliirens on ≤ 50 ml/min

Vanuserühm	Hinnanguline CrCl (ml/min)	Tseftasidiimi/avibaktaami annus ^{2, 4}	Sagedus	Infusiooni aeg
Täiskasvanud	31...50	1 g / 0,25 g 0,75 g / 0,1875 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi
	16...30		Iga 12 tunni järel	
	6...15		Iga 24 tunni järel	
	Lõppstaadiumi neerupuudulikkus, sh hemodialüüsi saavad patsiendid ³		Iga 48 tunni järel	

¹ CrCl-i hindamisel on kasutatud Cockcrofti-Gaulti valemit.

² Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetika mudelitel (vt lõik 5.2).

³ Tseftasidiim ja avibaktaam eemaldatakse hemodialüüsil (vt lõigud 4.9 ja 5.2). Zavicefta annustamine hemodialüüsi päevadel peab toimuma pärast dialüüsi lõpetamist.

⁴ Tseftasidiim/avibaktaam on kombinatsioonravim fikseeritud 4 : 1 suhtes ja annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil (vt lõik 6.6).

Tabelis 4 ja tabelis 5 on erinevate vanuserühmade kaupa välja toodud soovitatavad annuse kohandamised lastele, kelle hinnanguline kreatiini kliirens on ≤ 50 ml/min / 1,73 m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamine lastele vanuses ≥ 2 aastat, kelle CrCl on ≤ 50 ml/min / 1,73 m²

Tabel 4. Soovitavad annused lastele, kelle hinnanguline kreatiini kliirens¹ on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Vanuserühm	Hinnanguline CrCl (ml/min / 1,73 m ²)	Tseftasidiimi/avibaktaami annus ^{2, 4}	Sagedus	Infusiooni aeg
Lapsed vanuses 2 aastat < 18 aastat	31...50	25 mg/kg / 6,25 mg/kg maksimaalselt 1 g / 0,25 g 18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg maksimaalselt 0,75 g / 0,1875 g	Iga 8 tunni järel	2 tundi
	16...30		Iga 12 tunni järel	
	6...15		Iga 24 tunni järel	
	Lõppstaadiumi neerupuudulikkus, sh hemodialüüsi saavad patsiendid ³		Iga 48 tunni järel	

¹ CrCl-i hindamisel on kasutatud mittelaboratoorset Schwartzi valemit.

² Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetika mudelitel (vt lõik 5.2).

³ Tseftasidiim ja avibaktaam eemaldatakse hemodialüüsil (vt lõigud 4.9 ja 5.2). Zavicefta annustamine hemodialüüsi päevadel peab toimuma pärast dialüüsi lõpetamist.

⁴ Tseftasidiim/avibaktaam on kombinatsioonravim fikseeritud 4 : 1 suhtes ja annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil (vt lõik 6.6).

Annustamine lastele vanuses < 2 aastat, kelle CrCl on ≤ 50 ml/min / 1,73 m²

Tabel 5. Soovitavad annused lastele, kelle hinnanguline kreatiini kliirens¹ on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Vanuserühm	Hinnanguline CrCl (ml/min / 1,73 m ²)	Tseftasidiimi/avibaktaami annus ^{2,3}	Sagedus	Infusiooni aeg
3 kuud kuni < 6 kuud	31...50	20 mg/kg / 5 mg/kg	Iga 8 tunni järel	2 tundi
6 kuud kuni < 2 aastat		25 mg/kg / 6,25 mg/kg	Iga 8 tunni järel	
3 kuud kuni < 6 kuud	16...30	15 mg/kg / 3,75 mg/kg	Iga 12 tunni järel	
6 kuud kuni < 2 aastat		18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg	Iga 12 tunni järel	

¹ CrCl-i hindamisel on kasutatud mittelaboratoorset Schwartzi valemit.

² Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetika mudelitel (vt lõik 5.2).

³ Tseftasidiim/avibaktaam on kombinatsioonravim fikseeritud 4 : 1 suhtes ja annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil (vt lõik 6.6).

Annustamissoovituste andmiseks lastele vanuses < 2 aasta, kelle CrCl on < 16 ml/min / 1,73 m², ei ole piisavalt infot.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Zavicefta ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 3 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zaviceftat manustatakse intravenoosse infusioonina 120 minuti jooksul sobiva infusioonimahuga (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes tsefalosporiinantibiootikumi suhtes.

Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mõne muu β -laktaamantibiootikumi (nt penitsilliinid, monobaktaamid või karbapeneemid) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Võimalik on raskete ja aeg-ajalt letaalsete ülitundlikkusreaktsioonide teke (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonide korral peab Zavicefta manustamise koheselt katkestama ja rakendama vastavaid esmaabivõtteid.

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergiline koronaararteri spasm, mis võib põhjustada müokardiinfarkti, vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist peab tegema kindlaks, kas patsiendil on anamneesis ülitundlikkusreaktsioon tseftasidiimi, muude tsefalosporiinide või muude β -laktaamantibiootikumide suhtes. Kui patsiendil on anamneesis mitteraske ülitundlikkusreaktsioon penitsilliinide, monobaktaamide või karbapeneemide suhtes, peab tseftasidiim/avibaktaami manustamisel olema ettevaatlik.

Clostridioides difficile'st põhjustatud kõhulahtisus

Tseftasidiim/avibaktaami kasutamisel on teatatud *Clostridioides difficile*'st põhjustatud kõhulahtisusest, mille raskusaste võib olla kerge kuni eluohtlik. Selle diagnoosiga tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on pärast Zavicefta manustamist või selle ajal tekkinud kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda ravi katkestamist Zaviceftaga ja *Clostridioides difficile* suhtes spetsiifilise ravi manustamist. Peristaltikat pärssivaid ravimpreparaate ei tohi kasutada.

Neerukahjustus

Tseftasidiim ja avibaktaam väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu peaks neerukahjustuse astet silmas pidades annust vähendama (vt lõik 4.2). Aeg-ajalt on teatatud neuroloogiliste tüsistuste, sh treemori, müokloonuse, mittekonvulsivse epileptilise staatuse, krampide, entsefalopaatia ja kooma esinemisest, kui neerukahjustusega patsiendil ei ole vähendatud tseftasidiimi annust.

Neerukahjustusega patsientidel soovitatakse hinnangulist kreatiniini kliirensit hoolikalt jälgida. Osadel patsientidel võib seerumi kreatiniinisalduse põhjal arvatud kreatiniini kliirens kiiresti muutuda, eriti infektsiooni ravi varajases etapis.

Nefrotoksilisus

Tsefalosporiinide ja nefrotoksiliste ravimite, nt aminoglükosiidide või tugevate diureetikumide (nt furosemiid) suurte annuste samaaegne manustamine võib neerutalitlust kahjustada.

Direktne antiglobuliini test (DAGT e Coombsi test), serokonversioon ja hemolüütilise aneemia potentsiaalne risk

Tseftasidiim/avibaktaam võib põhjustada direktse antiglobuliini testi (DAGT e Coombsi test) positiivset tulemust, mis võib takistada vere ristsobitamist ja/või põhjustada ravimitest tingitud immuuntekkelist hemolüütilist aneemiat (vt lõik 4.8). Kuigi kliinilistes uuringutes esines Zaviceftat saavatel patsientidel DAGT serokonversiooni väga sageli (serokonversiooni hinnanguline vahemik III faasi uuringutes oli 3,2...20,8% patsientidel, kelle Coombsi testi vastus oli uuringu alguses ja vähemalt ühes järgnevas analüüsis negatiivne), ei esinenud hemolüüsi patsientidel, kellel tekkis ravi ajal DAGT positiivne vastus. Samas ei saa välistada võimalust, et ravi Zaviceftaga võib põhjustada hemolüütilist aneemiat. Patsiente, kellel tekib ravi ajal Zaviceftaga või pärast seda aneemia, peaks seda võimalust silmas pidades uurima.

Kliiniliste andmete piirangud

Zavicefta kliinilise efektiivsuse ja ohutuse uuringud on läbi viidud kõhuõõne tüsistunud infektsioonide, kuseteede tüsistunud infektsioonide ja haiglatekkese kopsupõletiku (sh ventilaatorpneumoonia) puhul.

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid täiskasvanutel

Kahes kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega patsiente hõlmanud uuringus oli kõige sagedamaks diagnoosiks (ligikaudu 42%) ussripiku perforatsioon või ussripiku piirkonna abstsess. Ligikaudu 87% patsientide APACHE II punktisumma oli ≤ 10 ning 4% patsientidest esines juba alguses baktereemia. Surmajuhtumeid esines 2,1% (18/857) patsientidest, kes said Zaviceftat ja metronidasooli ning 1,4% (12/863) patsientidest, kes said meropeneemi.

Alarühmas, kus algne CrCl väärtus oli 30...50 ml/min, esines surmajuhtumeid 16,7% Zaviceftat ja metronidasooli saanud patsientidest (9 patsiendil 54-st) ning 6,8% (4 patsiendil 59-st) meropeneemi saanud patsientidest. Patsiendid, kelle CrCl oli 30...50 ml/min, said madalama Zavicefta annuse kui hetkel selle alarühma patsientidele soovitatakse.

Kuseteede tüsistunud infektsioonid täiskasvanutel

Kahes kuseteede tüsistunud infektsioonidega patsiente hõlmanud uuringus esines 1091 patsiendist 381-l (34,9%) kuseteede tüsistunud infektsioon ilma põelonefriidita ning 710 patsiendil (65,1%) äge põelonefriit (mMITT valim). Alguses esines baktereemia kokku 81 kuseteede tüsistunud infektsiooniga patsiendil (7,4%).

Haiglatekkene kopsupõletik (sh ventilaatorpneumoonia) täiskasvanutel

Ühes uuringus haiglatekkese pneumooniaga patsientidel esines 280/808 (34,7%) ventilaatorpneumooniat ja 40/808 (5%) olid uuringu alguses baktereemiaga.

Piiratud ravivõimalustega patsiendid

Tseftasidiim/avibaktaami kasutamine piiratud ravivõimalustega patsientide ravis, kel on gramnegatiivsete aeroobsete patogeenide poolt põhjustatud infektsioonid, põhineb tseftasidiimi monoterapia kogemustel ning tseftasidiim/avibaktaami farmakokineetilise-farmakodünaamilise toime analüüsidel (vt lõik 5.1).

Tseftasidiim/avibaktaami toimespekter

Tseftasidiimil on nõrk või puuduv toime enamike grampositiivsete mikroorganismide ja anaeroobide suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.1). Kui on teada või kahtlustatakse, et infektsiooniprotsessis osalevad ka need patogeenid, peab kasutama täiendavaid antibiootikume.

Avibaktaam pärssib muuhulgas mitmeid ensüüme, mis inaktiveerivad tseftasidiimi, sh Ambleri süsteemi A- ja C-klassi kuuluvad β -laktamaase. Avibaktaam ei pärssi B-klassi ensüüme (metallo- β -laktamaasid) ja ei suuda pärssida mitmeid D-klassi ensüüme (vt lõik 5.1).

Resistentsed mikroorganismid

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada resistentsete mikroorganismide (nt enterokokid, seened) ülekasvu, mis võib nõuda ravi katkestamist või muude vastavate abimeetmete rakendamist.

Mõju laboritestidele

Tseftasidiim võib mõjutada vase redutseerimise meetodeid rakendavate analüüside (Benedict, Fehling, Clinitest) vastuseid glükosuuria tuvastamisel, mis võib viia valepositiivsete tulemusteni. Tseftasidiim ei mõjuta ensüümidel põhinevaid glükosuuria teste.

Kontrollitud naatriumisaldusega dieet

Ravim sisaldab ligikaudu 146 mg naatriumi viaalis, mis on võrdne 7,3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 22%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest. Zavicefta naatriumisaldust peetakse suureks. Sellega tuleb arvestada Zavicefta manustamisel madala soolasisaldusega dieedil olevatele patsientidele.

Zaviceftat võib lahjendada naatriumi sisaldavate lahustega (vt lõik 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigest allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

Lapsed

Esineb võimaliku üleannustamise risk, eriti lastel vanuses 3...< 12 kuud. Annuse manustamiseks kasutatava mahu arvutamisel peab olema hoolikas (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Avibaktaam on *in vitro* tingimustes OAT1 ja OAT3 transporterite substraadiks, mis võib mõjutada avibaktaami aktiivset omastamist verest ja seepärast mõjutada selle eritamist. Probenetsiid (tugev OAT inhibiitor) pärsib selle omastamist *in vitro* 56...70% ja seeläbi võib mõjutada avibaktaami eritumist. Kuna avibaktaami ja probenetsiidi kliinilise koostoime uuringuid ei ole läbi viidud, ei soovitata avibaktaami ja probenetsiidi samaaegselt manustada.

Avibaktaam ei pärssinud *in vitro* tsütokroom P450 ensüüme märkimisväärselt. Avibaktaam ja tseftasidiim ei indutseerinud *in vitro* tsütokroom P450 kliiniliselt olulises kontsentratsioonis. Avibaktaam ja tseftasidiim ei pärssinud kliiniliselt olulises ekspositsioonivahemikus peamisi neeru- või maksatransportereid, mistõttu peetakse antud mehhanismide kaudu esinevate koostoimete riski madalaks.

Kliiniliste andmete põhjal ei esine tseftasidiimi ja avibaktaami ega tseftasidiim/avibaktaami ja metronidasooli vahel koostoimeid.

Muud koostoimete vormid

Tsefalosporiinide ja nefrotoksiliste ravimite, nt aminoglükosiidide või tugevate diureetikumide (nt furosemiid) suurte annuste samaaegne manustamine võib neerutalitlust kahjustada (vt lõik 4.4).

Klooramfenikoolil on *in vitro* tseftasidiimi ja teiste tsefalosporiinide suhtes antagonistlik toime. Antud leiu kliiniline olulisus ei ole teada, kuid võimaliku *in vivo* antagonismi tõttu peab antud ravimikombinatsiooni vältima.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole tseftasidiimil ilmnenud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule. Avibaktaamil on loomkatsetes ilmnenud reproduktsioonitoksilisust, kuid mitte teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3).

Tseftasidiim/avibaktaami tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Imetamine

Tseftasidiim eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Ei ole teada, kas avibaktaam eritub inimese rinnapiima. Riski vastündinule/imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või tseftasidiim-/avibaktaamravi katkestamine või sellest hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Tseftasidiim/avibaktaami toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Tseftasidiimi loomkatsete andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei esine avibaktaamil kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pärast Zavicefta manustamist võivad esineda kõrvaltoimed (nt pearinglus), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seitsmes II faasi ja III faasi kliinilises uuringus manustati Zaviceftat 2024 täiskasvanule. Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks, mis esinesid $\geq 5\%$ Zaviceftat saanud patsientidest, olid Coombsi direktse testi positiivne vastus, iiveldus ja kõhulahtisus. Iiveldus ja kõhulahtisus olid tavaliselt kerged või mõõdukad.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud tseftasidiimi monoterapia korral ja/või Zavicefta II faasi ja III faasi uuringutes. Kõrvaltoimed on jaotatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Esinemissageduse kategooriad on saadud kõrvaltoimete ja/või potentsiaalselt kliiniliselt oluliste laboratoorsete näitajate anomaaliade alusel ning need on defineeritud järgmise süsteemi järgi.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($>1/100$ kuni $<1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$)

Harv ($>1/10\ 000$ kuni $<1/1000$)

Väga harv ($<1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 6. Kõrvaltoimete esinemissagedus organsüsteemi klassi järgi

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kandidiaas (sh vulvovaginaalne kandidiaas ja suuõõne kandidiaas)	<i>Clostridioides difficile</i> 'st põhjustatud koliit Pseudo-membranoosne koliit		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Coombsi direktse testi positiivne vastus	Eosinofiilia Trombotsütoos Trombotsütoopenia	Neutropeenia Leukopeenia Lümfotsütoos		Agranulotsütoos Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus	Paresteesia		
Südame häired					Kounise sündroom ^{a,*}
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus	Maitsetundlikkuse häired		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
		Oksendamine			
Maksa ja sapiteede häired		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres			Ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Makulopapuloosne lööve Urtikaaria Sügelus			Toksiline epidermaalne nekrolüüs Stevensi-Johnsoni sündroom Multiformne erüteem Angioödem Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
Neerude ja kuseteede häired			Kreatiniinisalduse suurenemine veres Uureasisalduse suurenemine veres Äge neerukahjustus	Tubulointerstitiaalne nefriit	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Infusioonikoha tromboos Infusioonikoha flebiit Pürektsia			

*Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

^a Allergilise reaktsiooniga seotud äge koronaarsündroom

Lapsed

Lastel tehtud ohutushindamised põhinevad kahe ohutusuringu andmetel, kus Zaviceftat manustati kõhuõõne tüsistunud infektsioonide raviks 61 patsiendile (vanuses 3 aastat kuni < 18 aastat) ja kuseteede tüsistunud infektsioonide raviks 67 patsiendile (vanuses 3 kuud kuni < 18 aastat). Üldiselt sarnanes nende 128 lapse ohutusprofiil kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega ja kuseteede tüsistunud infektsioonidega täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tseftasidiim/avibaktaami üleannustamine võib tseftasidiimi tõttu põhjustada neuroloogilisi tüsistusi, sh entsefalopaatiat, krampe ja koomat.

Tseftasidiimi sisaldust seerumis ei saa vähendada hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsiga. 4 tunni pikkuse hemodialüüsi jooksul eemaldati 55% avibaktaami annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised beetalaktaamantibiootikumid, kolmanda põlvkonna tsefalosporiinid, ATC-kood: J01DD52

Toimemehhanism

Tseftasidiim pärsib bakteri peptidoglükaanist koosneva seina sünteesimist, seondudes penitsilliini siduvate valkudega (*penicillin binding protein*, PBP-d), mis põhjustab bakteri rakuseina lüüsumist ja bakteri surma. Avibaktaam on β -laktaamklassi mittekuuluv β -laktamaasi inhibiitor, mis moodustab ensüümiga kovalentse sideme, muutes selle hüdroolüüsi suhtes vastupidavaks. See pärsib nii Ambleri süsteemi A- ja C-klassi kuuluvaid β -laktamaase kui ka osasid D-klassi kuuluvaid ensüüme, sh laiendatud toimespektriga β -laktamaase (*extended-spectrum β -lactamases*, ESBL-d), KPC ja OXA-48 karbapenemaase ning AmpC ensüüme. Avibaktaam ei pärsi B-klassi ensüüme (metallo- β -laktamaasid) ja ei suuda pärssida mitmeid D-klassi ensüüme.

Resistentsus

Tseftasidiim/avibaktaami potentsiaalselt mõjutavate bakteriaalsete resistentsusmehhanismide hulka kuuluvad mutantsed või omandatud PBP-d, välismembraani permeaabluse vähenemine emma-kumma ühendi suhtes, emma-kumma ühendi aktiivne väljapumpamine rakust ja avibaktaami pärssiva mõju suhtes tundetud ja tseftasidiimi hüdrolüüsivõimega β -laktamaasid.

Antibakteriaalne toime kombinatsioonis teiste antibiootikumidega

Tseftasidiim/avibaktaami ning metronidasooli, tobramütsiini, levofloksatsiini, vankomütsiini, linesoliidi, kolistiini ja tigetsükliini *in vitro* koostoime uuringud ei näidanud sünergilist ega antagonistlikku toimet.

Tundlikkustestide piirväärtused

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee (EUCAST) on toimeaine tseftasidiim/avibaktaami jaoks kehtestanud tundlikkuse testimise MIK (minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni) tõlgendamise kriteeriumid ja need on loetletud siin:

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

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et tseftasidiimi antibakteriaalne toime teatud patogeenide suhtes korreleerub kõige paremini üle tseftasidiim/avibaktaami minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni püsiva vaba ravimi kontsentratsiooniga annustamisintervalli kestel ($\%T > \text{tseftasidiim/avibaktaami MIK}$). Avibaktaami puhul on farmakokineetiline/farmakodünaamiline indeks üle lävikontsentratsiooni püsiva vaba ravimi kontsentratsioon annustamisintervalli kestel ($\%T > C_T$).

Kliiniline efektiivsus teatud patogeenide suhtes

Järgmistel patogeenidel on kliinilistes uuringutes tõestatud *in vitro* tundlikkus tseftasidiim/avibaktaami suhtes.

Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid

Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

Kuseteede tüsistunud infektsioonid

Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

Haiglatekkene pneumoonia, sealhulgas ventilaatorpneumoonia

Gramnegatiivsed mikroorganismid

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Järgmistel heakskiidetud näidustustega seotud patogeenide vastu ei ole kliiniline efektiivsus tõestatud, kuigi *in vitro* uuringute põhjal võiksid need olla tseftasidiim/avibaktaami suhtes tundlikud, kui neil ei esine omandatud resistentsusmehhanisme.

Gramnegatiivsed mikroorganismid

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

In vitro andmete põhjal ei ole järgmised liigid tseftasidiim/avibaktaami suhtes tundlikud.

- *Staphylococcus aureus* (metitsilliini suhtes tundlik ja metitsilliinresistentne)
- Anaeroobid
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

Lapsed

Zaviceftat on hinnatud lastel vanuses 3 kuud kuni < 18 aastat kahes II faasi randomiseeritud võrdlevas kliinilises pimeuuringus – ühes kõhuõõne tüsistunud infektsioonide ja ühes kuseteede tüsistunud infektsioonide uuringus. Mõlema uuringu esmane eesmärk oli hinnata tseftasidiimi/avibaktaami (±metronidasooli) ohutust ja talutavust. Teiseste eesmärkide hulka kuulusid farmakokineetika ja efektiivsuse hindamine; efektiivsus oli mõlemas uuringus kirjeldav tulemusnäitaja. Kõhuõõne tüsistunud infektsioonidega lastel oli kliinilise paranemise määr ravi tulemuslikkuse kontrolli andmeil (ravikavatsuslik populatsioon) Zaviceftaga ravitutel 91,8% (56/61) ja meropeneemiga ravitutel 95,5% (21/22). Mikroorganismide täieliku likvideerimise määr oli ravi tulemuslikkuse kontrolli andmeil (osa ravikavatsuslikust populatsioonist) Zaviceftaga ravitutel 79,6% (43/54) ja tsefepiimiga ravitutel 60,9% (14/23).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Zaviceftaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kõhuõõne tüsistunud infektsioonide, kuseteede tüsistunud infektsioonide, kopsupõletiku ja gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud infektsioonide ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Inimese verevalgud seonduvad nii tseftasidiimi kui avibaktaamiga vastavalt ligikaudu 10% ja 8% ulatuses. Tseftasidiimi ja avibaktaami jaotusruumalad tasakaaluseisundis olid tervetel täiskasvanutel ligikaudu 17 l ja 22 l, kui neile oli manustatud infusiooni teel 2 g/0,5 g tseftasidiim/avibaktaami korduvates annustes 2 tunni jooksul iga 8 tunni järel. Nii tseftasidiim kui avibaktaam tungivad inimese bronhiepiteeli katvasse vedelikku samal määral, moodustades plasmakontsentratsioonist ligikaudu 30%. Bronhiepiteeli katva vedeliku ja vereplasma kontsentratsioonide ajalised profiilid on sarnased.

Tseftasidiimi tungimine läbi tervikliku vere-aju barjääri on vähene. Ajukelmepõletiku korral on tseftasidiimi kontsentratsioonid seljaajuvedelikus 4...20 mg/l või enam. Avibaktaami tungimist läbi vere-aju barjääri ei ole kliiniliselt uuritud. Samas olid ajukelmepõletikuga küülikutel tseftasidiimi ja

avibaktaami ekspositsioonid seljaajuvedelikus vastavalt 43% ja 38% plasma AUC-st. Tseftasidiim läbib kergesti platsentat ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Tseftasidiimi ei metaboliseerita. Inimese maksapreparaatides (mikrosoomid ja hepatotsüüdid) ei täheldatud avibaktaami metaboliseerumist. Muutumatu kujul avibaktaam oli pärast [¹⁴C]-avibaktaami manustamist inimese vereplasmas ja uriinis peamine ravimiga seotud komponent.

Eritumine

Nii tseftasidiimi kui avibaktaami terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on pärast intravenooset manustamist ligikaudu 2 tundi. Tseftasidiim eritub glomerulaarfiltratsiooni teel muutumatu kujul uriini. Uriini jõuab 24 tunni jooksul ligikaudu 80...90% annusest. Avibaktaam eritub muutumatu kujul uriini; selle renaalne kliirens on ligikaudu 158 ml/min, mis viitab sellele, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile osaleb eritumises ka aktiivne tubulaarne sekretsioon. Ligikaudu 97% avibaktaami annusest jõuab uriini, 95% 12 tunni jooksul. Vähem kui 1% tseftasidiimi annusest eritub sapi kaudu ning vähem kui 0,25% avibaktaamist eritub väljaheite kaudu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii tseftasidiimi kui avibaktaami farmakokineetika on pärast ühekordset intravenooset manustamist uuritud annusevahemikus (0,05...2 g) ligikaudu lineaarne. Kui tervetele, normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutele manustati korduvate intravenoosete infusioonidena 2 g/0,5 g tseftasidiim/avibaktaami iga 8 tunni järel kuni 11 päeva, ei täheldatud tseftasidiimi ega avibaktaami olulist kuhjumist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tseftasidiimi ja avibaktaami eritumine on mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel aeglustunud. Avibaktaami AUC keskmine tõus mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel oli 3,8- ja 7-kordne, vt lõik 4.2.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõdukas maksakahjustus ei mõjutanud tseftasidiimi farmakokineetikat, kui tseftasidiimi manustati intravenooselt 2 g iga 8 tunni järel 5 päeva jooksul, kui neerufunktsioon oli normaalne. Tseftasidiimi farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Avibaktaami farmakokineetikat ükskõik millise maksakahjustuse astmega patsientidel ei ole uuritud.

Kuna tseftasidiimi ja avibaktaami ei metaboliseerita olulisel määral maksas, ei mõjuta maksakahjustus ilmselt kummagi toimeaine süsteemset kliirensit märkimisväärselt.

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel täheldati tseftasidiimi kliirensi aeglustumist, mis oli peamiselt põhjustatud vanusest tingitud tseftasidiimi renaalse kliirensi aeglustumisest. Tseftasidiimi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ≥ 80 aasta vanustel eakatel vahemikus 3,5...4 tundi pärast 2-grammist intravenooset boolusannust iga 12 tunni järel.

Pärast 500 mg avibaktaami 30-minutilist intravenoosse infusioonina ühekordset manustamist oli eakatel avibaktaami terminaalne poolväärtusaeg pikenenud, mis võib olla tingitud vanusega seotud renaalse kliirensi aeglustumisest.

Lapsed

Tseftasidiimi ja avibaktaami farmakokineetikat hinnati infektsiooni kahtlusega või kinnitatud infektsiooniga lastel vanuses 3 kuud kuni < 18 aastat pärast tseftasidiimi 50 mg/kg ja avibaktaami

12,5 mg/kg ühekordse annuse manustamist < 40 kg kaaluvatele patsientidele või Zavicefta 2 g / 0,5 g (2 g tseftasidiimi ja 0,5 g avibaktaami) annuse manustamist ≥ 40 kg kaaluvatele patsientidele. Tseftasidiimi ja avibaktaami kontsentratsioonid vereplasmas olid uuringu kõigis neljas vanuserühmas (3 kuud kuni < 2 aastat, 2...< 6 aastat, 6...< 12 aastat ja 12...< 18 aastat) sarnased. Tseftasidiimi ja avibaktaami AUC_{0-t} ja C_{max}-i väärtused kahes vanemas vanuserühmas (lapsed vanuses 6...< 18 aastat), kus võeti rohkem farmakokineetika proove, olid sarnased tervetel normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud uuritavatel pärast Zavicefta 2 g / 0,5 g annuse manustamist saadud vastavate väärtustega. Farmakokineetika/farmakodünaamika eesmärgi saavutamise hindamise simulatsioonide tegemiseks kasutatud populatsiooni farmakokineetika mudeli uuendamiseks koondati selle uuringu tulemused ja laste kõhuõdne tüsistunud infektsioonide ja kuseteede tüsistunud infektsioonide kahe II faasi uuringu tulemused ning täiskasvanutel saadud farmakokineetika andmed (I...III faas). Nende simulatsioonide tulemused näitasid, et kõhuõdne tüsistunud infektsioonide, kuseteede tüsistunud infektsioonide ja haiglatekkese kopsupõletiku /ventilaatorpneumooniaga lastele soovitatavate annustamisskeemidega, sh annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel, saavutatakse süsteemsed ekspositsioonid ja farmakokineetika/farmakodünaamika eesmärgi saavutamist näitavad väärtused, mis sarnanevad täiskasvanutel Zavicefta heaks kiidetud annusega 2 g /0,5 g, manustatuna 2 tunni jooksul iga 8 tunni järel, saavutatutele.

Kogemus tseftasidiimi/avibaktaami kasutamise kohta lastel vanuses 3 kuud kuni < 6 kuud on piiratud. Soovitatavad annustamisskeemid põhinevad lõplikel populatsiooni farmakokineetika mudelitel tehtud simulatsioonidel. Simulatsioonid näitasid, et soovitatavate annustega saadakse teiste vanuserühmadega võrreldavad ekspositsioonid, saavutades > 90% farmakokineetika/farmakodünaamika eesmärkidest. Laste lõppenud kliinilistest uuringutes saadud andmed ei näidanud soovitatavate annustamisskeemide kasutamise korral uuritavatel vanuses 3 kuud kuni < 6 kuud üle- ega alaekspositsiooni esinemist.

Lisaks on neerukahjustusega (CrCl ≤ 50 ml/min / 1,73 m²) laste kohta vanuses 3 kuud kuni < 2 aastat lõppenud kliiniliste uuringute andmed väga piiratud; raske neerukahjustuse kohta andmed puuduvad. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide simulatsioonide tegemiseks kasutati tseftasidiimi ja avibaktaami populatsiooni farmakokineetika mudeleid.

Sugu ja rass

Sugu või rass ei mõjuta oluliselt tseftasidiim/avibaktaami farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tseftasidiim

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole tseftasidiimiga läbi viidud.

Avibaktaam

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole avibaktaamiga läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus

Tiinutel küülikutel, kellele manustati avibaktaami annustes 300 ja 1000 mg/kg/ööpäev, esines annusest sõltuv keskmisest madalam loote kaal ja hilinevad luustumine, mis olid potentsiaalselt seotud emal esineva toksilise toimega. Nii ema kui loote täheldatud kahjuliku toimet annuse korral (NOAEL; 100 mg/kg/ööpäev) esinenud plasmakontsentratsioonide põhjal on ühendil mõõdukad kuni madalad ohutuspiirid.

Rottidel ei täheldatud kahjulikku toimet embrüofetaalsele arengule ega fertiilsusele. Kui rottidele manustati tiinuse ja imetamise kestel avibaktaami, ei esinenud erinevusi järglaste ellujäämise, kasvu

ega arengu osas. Samas oli vähem kui 10% rotipoegeadest neeruvaagna ja kusejuhade laienemise esinemus suurenenud, kui emade ekspositsioonid olid võrdsed või suuremad kui ligikaudu 1,5-kordsed terapeutilised annused inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba naatriumkarbonaat

6.2 Sobimatus

Zavicefta kokkusobivus teiste ravimitega ei ole tõestatud. Zaviceftat ei tohi segada teisi ravimeid sisaldavate lahustega ega lisada sellistesse lahustesse.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kontsentradi pulber

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks muudetud viaal tuleb kohe ära kasutada.

Pärast lahjendamist

Infusioonikotid

Kui infusioonilahus valmistatakse lõigus 6.6 loetletud lahjenditega (tseftasidiimi kontsentratsioon 8 mg/ml), on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul (alates viaali esmakordsest läbitorkest) temperatuuril 2...8 °C ja seejärel kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Kui infusioonilahus valmistatakse lõigus 6.6 loetletud lahjenditega (tseftasidiimi kontsentratsioon > 8...40 mg/ml), on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud (alates viaali esmakordsest läbitorkest) kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja need ei tohi ületada eespool nimetatud parameetreid.

Infusioonisüstlad

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul (alates viaali esmakordsest läbitorkest) temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml (I tüüpi) klaasist viaal kummist (halobutüül) punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava kattega.

Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pulbrit peab lahustama süsteveega ning seejärel peab saadud kontsentradi vahetult enne kasutamist lahjendama. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on helekollane ja ei sisalda osakesi.

Zavicefta (tseftasidiim/avibaktaam) on kombinatsioonravim; üks viaal sisaldab 2 g tseftasidiimi ja 0,5 g avibaktaami fikseeritud 4 : 1 suhtes. Annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil.

Lahuse ettevalmistamisel ja manustamisel peab kasutama standardseid aseptilisi töövõtteid. Annused võib ette valmistada sobiva suurusega infusioonikotis või infusioonisüstlas.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt uurida ja veenduda, et ei esineks nähtavaid osakesi.

Iga viaal on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamiskõlblikuks muutmise alustamisest kuni intravenoosse infusiooni ettevalmistamise lõpetamiseni ei tohi kuluda üle 30 minuti.

Juhised täiskasvanute ja laste annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS:

MÄRKUS. Alljärgnev protseduur kirjeldab tseftasidiimi 8...40 mg/ml lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse valmistamise etappe. Kõik arvutused tuleb teha enne nende toimingutega alustamist. Esitatud on ka üksikasjalikud juhised 20 mg/ml kontsentratsiooniga lahuse (sobiv enamikus olukordades) valmistamiseks **lastele vanuses 3...12 kuud.**

- 1. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse (167,3 mg/ml tseftasidiimi) valmistamine**
 - a) Sisestage süstlanõel läbi viaali sulguri ja süstige 10 ml steriilset süstevett.
 - b) Tõmmake nõel välja ja loksutage viaali, et saada läbipaistev lahus.
 - c) **Pärast** ravimi lahustumist sisestage õhku väljutav nõel läbi viaali sulguri, et sisemist rõhku langetada (see on oluline preparaadi steriilsuse säilitamiseks).
- 2. Lõplik infusioonilahuse (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon peab olema 8...40 mg/ml) valmistamine.**
 - a) Infusioonikotis: lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse lahust infusioonikotti, mis sisaldab mõnda alljärgnevat lahust: 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevesi, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus või Ringeri laktaadilahus.

- b) Infusioonisüstlas: lahjendage lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse lahust koos piisava koguse lahjendiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevesi või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus) infusioonisüstlasse.

Vt allpool tabel 7.

Tabel 7. Zavicefta täiskasvanute ja laste annuste ettevalmistamine INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS

Zavicefta annus (tseftasidiim) ¹	Lahjendatud viaalist tõmmatav kogus	Lõplik maht infusioonikotis ²	Lõplik maht infusioonisüstlas
2 g	kogu sisu (ligikaudu 12 ml)	50...250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25...125 ml	25...50 ml
0,75 g	4,5 ml	19...93 ml	19...50 ml
Kõik teised annused	Maht (ml) arvatud nõutava annuse järgi: annus (mg tseftasidiim) ÷ tseftasidiim kontsentratsiooniga 167,3 mg/ml	Maht (ml) varieerub olenevalt olemasolevast infusioonikoti suurusest ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 8...40 mg tseftasidiimi ml-s)	Maht (ml) varieerub olenevalt olemasolevast infusioonisüstla suurusest ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 8...40 mg tseftasidiimi ml-s)

¹ Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

² Lahjendada tseftasidiimi lõpliku kontsentratsioonini 8 mg/ml; selle lahuse kasutusaegne stabiilsus on kuni 12 tundi temperatuuril 2...8 °C ja seejärel kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C (st lahjendada tseftasidiimi 2 g annus 250 ml-s, tseftasidiimi 1 g annus 125 ml-s, tseftasidiimi 0,75 g annus 93 ml-s jne). Kõigil teistel tseftasidiimi kontsentratsioonidel (> 8...40 mg/ml) on kasutusaegne stabiilsus kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Zavicefta ettevalmistamine INFUSIOONISÜSTLAS kasutamiseks lastel vanuses 3...12 kuud

MÄRKUS. Alljärgnev protseduur kirjeldab tseftasidiimi 20 mg/ml lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse (sobiv enamikus olukordades) valmistamise etappe. Võib valmistada ka teise kontsentratsiooniga lahuseid, kuid tseftasidiimi lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 8...40 mg/ml.

- Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse (167,3 mg/ml tseftasidiimi) valmistamine.**
 - Sisestage süstlanõel läbi viaali sulguri ja süstige 10 ml steriilset süstevett.
 - Tõmmake nõel välja ja loksutage viaali, et saada läbipaistev lahus.
 - Pärast** ravimi lahustumist sisestage õhku väljutav nõel läbi viaali sulguri, et sisemist rõhku langetada (see on oluline toote steriilsuse säilitamiseks).
- Valmistage **lõplik infusioonilahus** tseftasidiimi lõppkontsentratsiooniga **20 mg/ml**.
 - Lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse manustamiskõlblikuks muudetud lahust koos piisava koguse lahjendiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevesi või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus) infusioonisüstlasse.
 - Arvutuste kontrollimiseks vt tabel 8, 9 või 10. Näidatud väärtused on ligikaudsed, sest vajalik võib olla ümardamine sobiva suurusega süstla lähima gradatsiooniühikuni. Pidage meeles, et tabelid EI SISALDA kõiki võimalikke arvutuslikke annuseid, aga neid saab kasutada ligikaudse koguse leidmiseks, et kinnitada arvutuslikult saadud tulemused.

Tabel 8. Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle kreatiini kliirens (CrCl) on > 50 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg) ¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 50 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 40 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

Tabel 9. Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle CrCl on 31...50 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg) ¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 25 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 20 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

Tabel 10. Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle CrCl on 16...30 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg)¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 18,75 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 15 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1109/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuni 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

ACS Dobfar S.p.A
Via A. Fleming 2
Verona 37135
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZAVICEFTA 2 g/0,5g infusioonilahuse kontsentraadi pulber
ceftazidimum/avibactamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab tseftasidiimpentahüdraati, mis vastab 2 grammile tseftasidiimile, ja naatriumavibaktaami, mis vastab 0,5 grammile avibaktaamile.

3. ABIAINED

Ravim on suure naatriumisaldusega (lisateave vt pakendi infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
10 vialli

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Enne kasutamist lahjendada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1109/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g kontsentraadi pulber
ceftazidimum/avibactamum
IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

tseftasidiim 2 g/avibaktaam 0,5 g

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zavicefta 2 g/0,5 g infusioonilahuse kontsentradi pulber tseftasidiim/avibaktaam

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zavicefta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zavicefta kasutamist
3. Kuidas Zaviceftat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zaviceftat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zavicefta ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Zavicefta

Zavicefta on antibiootikum, mis sisaldab kahte toimeainet: tseftasidiimi ja avibaktaami.

- Tseftasidiim kuulub tsefalosporiinide antibiootikumirühma. See suudab hävitada mitmeid erinevaid baktereid.
- Avibaktaam on beetalaktamaasi inhibiitor, mis aitab tseftasidiimil hävitada teatud baktereid, mida tseftasidiim üksi ei suuda.

Milleks Zaviceftat kasutatakse

Zaviceftat kasutatakse täiskasvanutel ja lastel vanuses 3 kuud ja vanemad järgmiste infektsioonide raviks:

- mao ja soolestiku (kõhu) infektsioonid,
- põie või neerude (kuseteede) infektsioonid,
- kopsupõletik (pneumoonia),
- teiste antibiootikumide suhtes tundetutest bakteritest põhjustatud infektsioonid.

Zaviceftat kasutatakse täiskasvanutel kõhu- või kuseteede infektsioonidega või kopsupõletikuga seostatavate vereringeinfektsioonide (sepsise) raviks.

Kuidas Zavicefta toimib

Zavicefta hävitab teatud tüüpi baktereid, mis võivad põhjustada raskeid infektsioone.

2. Mida on vaja teada enne Zavicefta kasutamist

Zaviceftat ei tohi kasutada

- Kui olete tseftasidiimi, avibaktaami või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui olete teiste tsefalosporinantibiootikumide suhtes allergiline.
- Kui teil on esinenud raske allergiline reaktsioon teiste penitsilliin- või karbapeneemrühma antibiootikumide suhtes.

Ärge kasutage Zaviceftat, kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Zavicefta kasutamist nõu arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zavicefta kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud ükskõik milline allergiline reaktsioon (sh kerge nahalööve) teiste penitsilliin- või karbapeneemrühma antibiootikumide suhtes;
- kui teil on neeruprobleemid – arst võib teile määrata vähendatud annuse tagamaks, et te ei saa liiga suurt ravimikogust. See võib põhjustada sümptomeid, nt krambid (vt lõik "**Kui te kasutate Zaviceftat rohkem, kui ette nähtud**").

Kui mis tahes eespool toodust käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), rääkige sellest enne Zavicefta kasutamist oma arstile või meditsiiniõele.

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil esineb ravi jooksul kõhulahtisust.

Muud infektsioonid

Esineb väike võimalus, et te saate ravi ajal Zaviceftaga või pärast seda muust bakterist põhjustatud teistsuguse infektsiooni, sh soor (suu või genitaalpiirkonna seeninfektsioon).

Laboratoorsed analüüsid

Kui teilt võetakse ükskõik milliseid analüüse, teatage oma arstile, et te tarvitate Zaviceftat. See on vajalik seetõttu, et teil võib esineda analüüsi „DAGT” või „Coombs” tulemuste kõrvalekalle. Selles analüüsis otsitakse vere punaliblesid ründavaid antikehasid.

Lisaks võib Zavicefta mõjutada suhkruisaldust näitavate teatud uriinianalüüside tulemusi. Öelge proovi võtvale isikule, et olete tarvitanud Zaviceftat.

Lapsed

Zaviceftat ei tohi kasutada lastel vanuses alla 3 kuu, sest ei ole teada, kas antud ravim on sellele vanuserühmale ohutu.

Muud ravimid ja Zavicefta

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Pidage nõu oma arstiga enne Zavicefta kasutamist, kui te võtate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- antibiootikum nimega klooramfenikool;
- aminoglükosiidid, nt gentamütsiin, tobramütsiin;
- vett väljaajav ravim nimega furosemiid;
- podagraaravim nimega probenetsiid.

Teatage oma arstile enne Zavicefta kasutamist, kui mõni ülaltoodud väide kehtib teie kohta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zavicefta võib põhjustada pearinglust. See võib mõjutada teie autojuhtimise, tööriistade või masinate käsitlemise võimet.

Zavicefta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab ligikaudu 146 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 7,3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui te vajate pikema aja jooksul 3 või enamat viaali ööpäevas,

eriti kui teile on soovitatud madala soolasisaldusega (naatriumisaldusega) dieeti.

3. Kuidas Zaviceftat kasutada

Zaviceftat manustab teile arst või meditsiiniõde.

Kui palju kasutada

Soovitatav annus täiskasvanutele on üks viaal (2 g tseftasidiimi ja 0,5 g avibaktaami) iga 8 tunni järel. Lastele vanuses 3 kuud ja vanemad arvutab annuse arst lapse kehakaalust ja vanusest lähtuvalt.

Seda manustatakse tilkinfusioonina veeni. See võtab tavaliselt aega ligikaudu 2 tundi.

Ravi kestus on tavaliselt 5...14 päeva, sõltuvalt teie infektsiooni tüübist ja ravivastusest.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleemid, võib arst teile määrata vähendatud annuse. See on vajalik seetõttu, et Zavicefta eemaldatakse teie organismist neerude kaudu.

Kui te kasutate Zaviceftat rohkem, kui ette nähtud

Zaviceftat manustab teile arst või meditsiiniõde, mistõttu on vale annuse saamine ebatõenäoline. Kui teil siiski esinevad kõrvaltoimed või te arvate, et olete saanud liiga palju Zaviceftat, teatage sellest koheselt oma arstile või meditsiiniõele. Kui te saate liiga palju Zaviceftat, võib see avaldada toimet ajule ning põhjustada krampe või koomat.

Kui te unustate Zaviceftat kasutada

Kui te arvate, et teil on jäänud annus vahele, teatage sellest koheselt oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Ranked kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, sest võite vajada kiiret arstiabi:

- rasked allergilised reaktsioonid: haigusnähtude hulka kuuluvad huulte, näo, kõri või keele järsku tekkiv turse, raske lööve või muud rasked nahareaktsioonid, neelamis- või hingamisraskused või äkiline valu rinnus (mis võib olla Kounise sündroom). Need reaktsioonid võivad olla eluohtlikud.
- Süvenev või püsiv kõhulahtisus või verd või lima sisaldav väljaheide – see võib tekkida ravi ajal Zaviceftaga või pärast seda. Ärge võtke sellisel juhul ravimeid, mis peatavad või aeglustavad soole peristaltikat.

Teatage oma arstile kohe, kui te märkate mõnda ülalpool mainitud tõsisest kõrvaltoimetest.

Teised kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- analüüsi „DAGT” või „Coombs” tulemuse kõrvalekalle. Selles analüüsis otsitakse vere punaliblesid ründavaid antikehasid. On võimalik, et see võib põhjustada aneemiat (võite end tunda väsinuna) ja ikterust (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine).

Sage: (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- seeninfektsioonid, sh suuõõnes ja tupes;
- teatud vereliblede (eosinofiilide ja trombotsüütide) arvu muutus vereanalüüsis;
- peavalu;
- pearinglus;
- halb enesetunne (iiveldus või oksendamine);
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- maksa poolt toodetud teatud ensüümide hulga suurenemine vereanalüüsis;
- reljeefne sügelev nahalööve (nõgestõbi);
- sügelus;
- punetus, valu või turse piirkonnas, kuhu Zaviceftat manustati veeni;
- palavik.

Aeg-ajalt: (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- teatud vereliblede (lümfotsüüdid) arvu suurenemine vereanalüüsis;
- teatud vereliblede (leukotsüüdid) arvu vähenemine vereanalüüsis;
- torkimistunne või tuimus;
- ebameeldiv maitse suus;
- teatud ainete (kreatiniini ja uurea) sisalduse suurenemine veres. Need ühendid näitavad, kui hästi teie neerud toimivad.

Väga harv: (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- neeru teatud piirkonna turse, mis halvendab selle normaalset talitlust.

Teadmata: (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- infektsioonide vastu võitlevate vere valgeliblede arvu märkimisväärne vähenemine vereanalüüsis;
- vere punaliblede arvu vähenemine vereanalüüsis (hemolüütiline aneemia);
- raske allergiline reaktsioon (vt ülalpool "**Rasked kõrvaltoimed**");
- silmavalgete või naha kollaseks muutumine;
- raske lööbe, villide või kooruva naha järsk teke, millega võib kaasneda kõrge palavik või liigesevalu (need võivad olla raskema haiguse, nt toksilise epidermaalse nekrolüüsi, Stevensi-Johnsoni sündroomi, multiformse erüteemi või DRESS-i (ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete haigusnähtudega) nähud);
- nahaalune turse, eriti huulte ja silmaümbruse piirkonnas.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate ükskõik millist ülalpool nimetatud kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zaviceftat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zavicefta sisaldab

- Toimeained on tseftasidiim ja avibaktaam. Üks viaal sisaldab tseftasidiimpentahüdraati, mis vastab 2 grammile tseftasidiimile, ja naatriumavibaktaami, mis vastab 0,5 grammile avibaktaamile.
- Teine koostisosa on veevaba naatriumkarbonaat (vt lõik 2 „Zavicefta sisaldab naatriumi“).

Kuidas Zavicefta välja näeb ja pakendi sisu

Zavicefta on viaali pakendatud valge kuni kollane pulber süstelahuse kontsentraadi valmistamiseks. See on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 viaali.

Müügiloa hoidja

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel.: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tähtis: vaadake enne väljakirjutamist ravimi omaduste kokkuvõtet.

Zavicefta kokkusobivus teiste ravimitega ei ole tõestatud. Zaviceftat ei tohi segada teisi ravimeid sisaldavate lahustega ega lisada sellistesse lahustesse.

Pulbrit peab lahustama süsteveega ning seejärel peab saadud kontsentradi vahetult enne kasutamist lahjendama. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on kahvatukollane ja ei sisalda osakesi.

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 farmaceutvske 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

Manustamiskõlblikuks muutmiseks loksutage viaali ettevaatlikult ja kontrollige, kas sisu on täielikult lahustunud. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida ja veenduda, et ei esineks nähtavaid osakesi.

Infusioonikotid

Kui infusioonilahus valmistatakse lõigus 6.6 loetletud lahjenditega (tseftasidiimi kontsentratsioon 8 mg/ml), on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul (alates viaali esmakordsest läbitorkest) temperatuuril 2...8 °C ja seejärel kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Kui infusioonilahus valmistatakse lõigus 6.6 loetletud lahjenditega (tseftasidiimi kontsentratsioon > 8...40 mg/ml), on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud (alates viaali esmakordsest läbitorkest) kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja need ei tohi ületada eespool nimetatud parameetreid.

Infusioonisüstlad

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul (alates viaali esmakordsest läbitorkest) temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Zavicefta (tseftasidiim/avibaktaam) on kombinatsioonravim; üks viaal sisaldab 2 g tseftasidiimi ja 0,5 g avibaktaami fikseeritud 4 : 1 suhtes. Annustamissoovitused põhinevad ainult tseftasidiimi komponendil.

Lahuste valmistamisel ja manustamisel peab rakendama aseptilisi töövõtteid. Annused võib ette valmistada sobiva suurusega infusioonikotis või infusioonisüstlas.

Saadud lahuse manustamisaeg on 120 minutit.

Iga viaal on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamiskõlblikuks muutmise alustamisest kuni intravenoosse infusiooni ettevalmistamise lõpetamiseni ei tohi kuluda üle 30 minuti.

Juhised täiskasvanute ja laste annuste ettevalmistamiseks INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS

MÄRKUS. Alljärgnev protseduur kirjeldab tseftasidiimi 8...40 mg/ml lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse valmistamise etappe. Kõik arvutused tuleb teha enne nende toimingutega alustamist. Esitatud on ka üksikasjalikud juhised 20 mg/ml kontsentratsiooniga lahuse (sobiv enamikus olukordades) valmistamiseks **lastele vanuses 3...12 kuud.**

1. **Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse (167,3 mg/ml tseftasidiimi) valmistamine.**
 - a) Sisestage süstlanõel läbi viaali sulguri ja süstige 10 ml steriilset süstevett.
 - b) Tõmmake nõel välja ja loksutage viaali, et saada läbipaistev lahus.
 - c) **Pärast** ravimi lahustumist sisestage õhku väljutav nõel läbi viaali sulguri, et sisemist rõhku langetada (see on oluline toote steriilsuse säilitamiseks).

2. **Lõpliku infusioonilahuse** (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon peab olema 8...40 mg/ml) valmistamine.
- Infusioonikotis: lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse manustamiskõlblikuks muudetud lahust infusioonikotti, mis sisaldab mõnda alljärgnevat lahust 9 mg/ml (0,9%) : naatriumkloriidi süstevesi, 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus või Ringeri laktaadilahus.
 - Infusioonisüstlas: lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse manustamiskõlblikuks muudetud lahust koos piisava koguse lahjendiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevesi või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus) infusioonisüstlasse.

Vt allpool tabel.

Zavicefta täiskasvanute ja laste annuste ettevalmistamine INFUSIOONIKOTIS või INFUSIOONISÜSTLAS

Zavicefta annus (tseftasidiim) ¹	Manustamiskõlblikuks muudetud viaalist tõmmatav kogus	Lõplik maht infusioonikotis ²	Lõplik maht infusioonisüstlas
2 g	kogu sisu (ligikaudu 12 ml)	50...250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25...125 ml	25...50 ml
0,75 g	4,5 ml	19...93 ml	19...50 ml
Kõik teised annused	Maht (ml) arvatud nõutava annuse järgi: annus (mg tseftasidiim) ÷ tseftasidiim kontsentratsiooniga 167,3 mg/ml	Maht (ml) varieerub olenevalt olemasolevast infusioonikoti suurusest ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 8...40 mg tseftasidiimi ml-s)	Maht (ml) varieerub olenevalt olemasolevast infusioonisüstla suurusest ja eelistatavast lõppkontsentratsioonist (peab olema 8...40 mg tseftasidiimi ml-s)

¹ Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

² Lahjendada tseftasidiimi lõpliku kontsentratsioonini 8 mg/ml; selle lahuse kasutusaegne stabiilsus on kuni 12 tundi temperatuuril 2...8 °C ja seejärel kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C (st lahjendage tseftasidiimi 2 g annus 250 ml-s, tseftasidiimi 1 g annus 125 ml-s, tseftasidiimi 0,75 g annus 93 ml-s jne). Kõigil teistel tseftasidiimi kontsentratsioonidel (> 8...40 mg/ml) on kasutusaegne stabiilsus kuni 4 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Zavicefta ettevalmistamine INFUSIOONISÜSTLAS kasutamiseks lastel vanuses 3...12 kuud

MÄRKUS. Alljärgnev protseduur kirjeldab tseftasidiimi 20 mg/ml lõppkontsentratsiooniga infusioonilahuse (sobiv enamikus olukordades) valmistamise etappe. Võib valmistada ka teise kontsentratsiooniga lahuseid, kuid tseftasidiimi lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 8...40 mg/ml.

- Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse (167,3 mg/ml tseftasidiimi) valmistamine.**
 - Sisestage süstlanõel läbi viaali sulguri ja süstige 10 ml steriilset süstevett.
 - Tõmmake nõel välja ja loksutage viaali, et saada läbipaistev lahus.
 - Pärast** ravimi lahustumist sisestage õhku väljutav nõel läbi viaali sulguri, et sisemist rõhku langetada (see on oluline toote steriilsuse säilitamiseks).
- Lõpliku infusioonilahuse** tseftasidiimi lõppkontsentratsiooniga **20 mg/ml** valmistamine.
 - Lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud lahust edasi, viies sobiva arvutusliku koguse manustamiskõlblikuks muudetud lahust koos piisava koguse lahjendiga (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevesi või 50 mg/ml (5%) dekstroosi süstelahus) infusioonisüstlasse.
 - Arvutuste kontrollimiseks vt alltoodud tabelid. Näidatud väärtused on ligikaudsed, sest vajalik võib olla ümardamine sobiva suurusega süstla lähima gradatsiooniühikuni. Pidage meeles, et tabelid EI SISALDA kõiki võimalikke arvutuslikke annuseid, aga neid saab kasutada ligikaudse koguse leidmiseks, et kinnitada arvutuslikult saadud tulemused.

Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on > 50 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg) ¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 50 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 40 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle CrCl on 31...50 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg) ¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 25 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 20 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.

Zavicefta ettevalmistamine (tseftasidiimi lõppkontsentratsioon 20 mg/ml) lastel vanuses 3...12 kuud, kelle CrCl on 16...30 ml/min / 1,73 m²

Vanus ja Zavicefta annus (mg/kg)¹	Kehakaal (kg)	Annus (mg tseftasidiimi)	Viaalist tõmmatav manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogus (ml)	Segamiseks lisatava lahjendi kogus (ml)
6...12 kuud 18,75 mg/kg tseftasidiimi	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...< 6 kuud 15 mg/kg tseftasidiimi	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 Põhineb ainult tseftasidiimi komponendil.