

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zavicefta 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata te 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 167,3 mg ceftazidima i 41,8 mg avibaktama (vidjeti dio 6.6).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Zavicefta sadrži približno 146 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak bijele do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zavicefta je indicirana u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja nadalje za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane intraabdominalne infekcije
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis
- bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Liječenje odraslih bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Zavicefta je također indicirana za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim organizmima u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja nadalje s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se koristiti lijek Zavicefta za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim gram-negativnim organizmima u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja nadalje s ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doza za odrasle osobe s klirensom kreatinina $> 50 \text{ ml/min}$

U tablici 1 prikazane su preporučene intravenske doze za odrasle osobe kojima je procijenjeni klirens kreatinina (CrCl) $> 50 \text{ ml/min}$ (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 1: Preporučene doze za odrasle osobe s procijenjenim $\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min}$ ¹

Vrsta infekcije	Doza ceftazidima/avibaktama	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirana intraabdominalna infekcija ^{2,3}	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	5 – 14 dana
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis ³	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	5 – 10 dana ⁴
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom ³	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	7 – 14 dana
Bakterijemija koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Trajanje liječenja treba biti prilagođeno mjestu infekcije.
Infekcije uzrokovane aerobnim gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ^{2,3}	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Sukladno težini infekcije, patogenu(ima) te bolesnikovu kliničkom i bakteriološkom napretku ⁵

¹ CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

² Kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose razvoju infekcije, primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom.

³ Kada je potvrđeno ili se sumnja da gram-pozitivni patogeni pridonose razvoju infekcije, primjenjivati u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima koji djeluju na gram-pozitivne organizme.

⁴ Prikazano ukupno trajanje može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

⁵ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta dulje od 14 dana je vrlo ograničeno.

Doza za pedijatrijske bolesnike s $\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

U tablici 2 prikazane su preporučene intravenske doze za pedijatrijske bolesnike kojima je procijenjeni klirens kreatinina (CrCl) $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 2 Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike od dobi od 3 mjeseca nadalje s procijenjenim CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Vrsta infekcije	Dobna skupina ⁸	Doza ceftazidima/avib aktama ⁷	Učesta lost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirana intraabdominalna infekcija ^{2,3} ILI Komplicirana infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis ³ ILI Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom ³ ILI Infekcije uzrokovane aerobnim gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ^{2,3}	6 mjeseci do < 18 godina	50 mg/kg/12,5 mg/kg do maksimalne doze od 2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Komplicirana intraabdominalna infekcija: 5 – 14 dana Komplicirana infekcija mokraćnog sustava ⁴ : 5 – 14 dana Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom: 7 – 14 dana Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja: sukladno težini infekcije, patogenu(ima) te bolesnikovu kliničkom i bakteriološkom napretku ⁵
	3 mjeseca do < 6 mjeseci ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata	

¹ CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose infektivnom procesu.

³ Primjenjivati u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima koji djeluju na gram-pozitivne organizme kada je potvrđeno ili se sumnja da gram-pozitivni patogeni pridonose infektivnom procesu.

⁴ Prikazano ukupno trajanje liječenja može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

⁵ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta duljom od 14 dana je vrlo ograničeno.

⁶ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta je ograničeno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci (vidjeti dio 5.2).

⁷ Cefprozil/avibaktam je kombinacija dviju djelatnih tvari u fiksnom omjeru 4:1 te se preporuke za doziranje temelje samo na komponenti cefprozila (vidjeti dio 6.6).

⁸ Pedijatrijski bolesnici ispitivani u dobi od 3 mjeseca do 12 mjeseci bili su terminska novorođenčad (≥ 37. tjedan trudnoće).

Tablica 3: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike mlađe od 3 mjeseca⁹

Vrsta infekcije	Dobna skupina		Doza ceftazidima/avibakta ma ⁵	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplikirana intraabdominalna infekcija ^{1,2} ILI Komplikirana infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis ² ILI Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom ² ILI Infekcije uzrokovane aerobnim gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ^{1,2}	Terminska novorođenčad i dojenčad	Od > 28 dana do < 3 mjeseca	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata	Komplikirana intraabdominalna infekcija: 5 – 14 dana Komplikirana infekcija mokraćnog sustava ³ : 5 – 14 dana Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom: 7 – 14 dana Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja: sukladno težini infekcije, patogenu(i)ma te bolesnikov u kliničkom i bakteriološkom napretku ⁴
		Od rođenja do ≤ 28 dana	20 mg/kg/5 mg/kg			
	Prijevremeno rođena novorođenčad i dojenčad ⁶	Od > 44 tjedna do < 53 tjedna postmenstrualne dobi (PMD) ⁷	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata	
		PMD ⁷ od 31 do ≤ 44 tjedna	20 mg/kg/5 mg/kg			
		PMD ^{7,8} od 26 do < 31 tjedna	20 mg/kg/5 mg/kg	Svakih 12 sati	2 sata	

¹ Primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose infektivnom procesu.

² Primjenjivati u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima koji djeluju na gram-pozitivne patogene kada je za njih potvrđeno ili se sumnja da pridonose infektivnom procesu.

³ Prikazano ukupno trajanje liječenja može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

⁴ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta duljom od 14 dana je vrlo ograničeno.

⁵ Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dviju djelatnih tvari u fiksnom omjeru 4:1 te se preporuke za doziranje temelje samo na komponenti ceftazidima (vidjeti dio 6.6).

⁶ Prijevremeno rođenje se definiralo kao < 37. tjedna trudnoće.

⁷ Postmenstrualna dob.

⁸ Preporuke za doziranje za bolesnike s PMD-om od 26. do < 31. tjedna temelje se isključivo na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

⁹ Bolesnici sa serumskim kreatininom na gornjoj granici normalnog za dob ili ispod nje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U tablici 4 prikazane su preporučene prilagodbe doza za odrasle osobe s procijenjenim CrCl od ≤ 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doza za odrasle osobe s CrCl ≤ 50 ml/min

Tablica 4: Preporučena doza za odrasle osobe s procijenjenim CrCl¹ od ≤ 50 ml/min

Dobna skupina	Procijenjeni CrCl (ml/min)	Doza ceftazidima /avibaktama ^{2, 4}	Učestalost	Trajanje infuzije
Odrasle osobe	31 – 50	1 g/0,25 g	Svakih 8 sati	2 sata
	16 – 30	0,75 g/0,1875 g	Svakih 12 sati	
	6 – 15		Svaka 24 sata	
	Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti uključujući one na hemodijalizi ³		Svakih 48 sati	

¹ CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

³ Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Doza lijeka Zavicef dane kada se provodi hemodijaliza treba primijeniti nakon završetka hemodijalize.

⁴ Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dviju djelatnih tvari u fiksnom omjeru 4:1 te se preporuke za doziranje temelje samo na komponenti ceftazidima (vidjeti dio 6.6).

U tablicama 5 i 6 prikazane su preporučene prilagodbe doza za pedijatrijske bolesnike s procijenjenim CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² prema različitim dobnim skupinama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od ≥ 2 godine s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tablica 5: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 godine do < 18 godina s procijenjenim CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Dobna skupina	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Doza ceftazidima /avibaktama ^{2, 4}	Učestalost	Trajanje infuzije
Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 godine do < 18 godina	31 – 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg do maksimalne doze od 1 g/0,25 g	Svakih 8 sati	2 sata
	16 – 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg do maksimalne doze od	Svakih 12 sati	

	6 – 15	0,75 g/0,1875 g	Svakih 24 sata
	Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti uključujući one na hemodijalizi ³		Svakih 48 sati

¹ CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

³ Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Na dane kada se provodi hemodijaliza dozu lijeka Zavicefta treba primijeniti nakon završetka hemodijalize.

⁴ Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dviju djelatnih tvari u fiksnom omjeru 4:1 te se preporuke za doziranje temelje samo na komponenti ceftazidima (vidjeti dio 6.6).

Doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca do < 2 godine s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tablica 6: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca do < 2 godine s procijenjenim CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Dobna skupina ⁴	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Doza ceftazidima /avibaktama ^{2, 3}	Učestalost	Trajanje infuzije
od 6 mjeseci do < 2 godine	31 – 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata
od 3 do < 6 mjeseci		20 mg/kg/5 mg/kg	Svakih 8 sati	
od 6 mjeseci do < 2 godine	16 – 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Svakih 12 sati	
od 3 do < 6 mjeseci		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Svakih 12 sati	

¹ Izračunato primjenom Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

³ Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dviju djelatnih tvari u fiksnom omjeru 4:1 te se preporuke za doziranje temelje samo na komponenti ceftazidima (vidjeti dio 6.6).

⁴ Pedijatrijski bolesnici ispitivani u dobi od 3 mjeseca do 12 mjeseci bili su terminska novorođenčad (≥ 37. tjedan trudnoće).

Nema dovoljno podataka za preporuku režima doziranja za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca do < 2 godine s CrCl < 16 ml/min/1,73 m².

Nema dovoljno podataka za preporuku režima doziranja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do 3 mjeseca sa znakovima oštećenja funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Intravenska primjena.

Zavicefta se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 120 minuta u odgovarajućem infuzijskom volumenu (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi cefalosporinski antibakterijski lijek.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibakterijskog lijeka (npr. penicilini, monobaktami ili karbapenemi).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti liječenje lijekom Zavicefta mora se odmah prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarnih arterija koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja potrebno je ustanoviti ima li bolesnik u anamnezi reakcije preosjetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova. Potreban je oprez kada se ceftazidim/avibaktam primjenjuje u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na peniciline, monobaktame ili karbapeneme koje nisu bile teške.

U vezi s liječenjem ceftazidimom prijavljene su teške kožne nuspojave s nepoznatom učestalošću, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te ih pomno nadzirati radi moguće pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na navedene reakcije, treba odmah prekinuti liječenje lijekom Zavicefta i razmotriti zamjensko liječenje.

Ako se kod primjene ceftazidima u bolesnika razvije ozbiljna reakcija kao što je SJS, TEN, DRESS ili AGEPE, u tog bolesnika se ne smije ponovno započeti s liječenjem lijekom Zavicefta bez obzira na vremenski razmak.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kod primjene ceftazidima/avibaktama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile*, čija se težina može kretati od blage do opasne po život. Tu je dijagnozu potrebno razmotriti u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene lijeka Zavicefta pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid terapije lijekom Zavicefta i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se ceftazidim i avibaktam eliminiraju putem bubrega, njihovu dozu treba smanjiti sukladno stupnju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Kada se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije smanjila doza ceftazidima, povremeno su prijavljene neurološke posljedice, uključujući tremor, mioklonus, nekonvulzivni epileptički status, konvulzije, encefalopatiju i komu.

Savjetuje se pažljivo praćenje procijenjenog klirensa kreatinina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U nekih bolesnika, osobito ranije tijekom liječenja infekcije, klirens kreatinina procijenjen na temelju serumskog kreatinina može se brzo promijeniti.

Nefrotoksičnost

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemida) može štetno utjecati na bubrežnu funkciju.

Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (DAGT ili Coombsov test) i mogući rizik od hemolitičke anemije

Primjena ceftazidima/avibaktama može dovesti do pozitivnog nalaza direktnog antiglobulinskog testa (DAGT ili Coombsov test), što može utjecati na križnu probu krvi i/ili uzrokovati imunu hemolitičku anemiju izazvanu primjenom lijeka (vidjeti dio 4.8). Iako je serokonverzija dokazana DAGT-om u bolesnika koji su primali lijek Zavicefta bila vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (procijenjeni raspon serokonverzije u ispitivanjima faze 3 bio je 3,2% do 20,8% u bolesnika s negativnim Coombsovim testom na početku i na najmanje jednom kontrolnom testom), nije bilo dokaza hemolize u bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvio pozitivan nalaz DAGT-a. Međutim, ne može se isključiti mogućnost pojave hemolitičke anemije tijekom liječenja lijekom Zavicefta. Tu mogućnost treba ispitati u bolesnika koji razviju anemiju tijekom ili nakon liječenja lijekom Zavicefta.

Ograničenja kliničkih podataka

Klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Zavicefta provedena su kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija, kompliciranih infekcija mokraćnog sustava i bolničkih pneumonija (uključujući pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom).

Komplicirane intraabdominalne infekcije u odraslih osoba

U dva ispitivanja kod bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama, najčešća dijagnoza (otprilike 42%) bila je perforacija crvuljka ili apsces u tkivu oko crvuljka. Otprilike 87% bolesnika imalo je APACHE II rezultat ≤ 10 , a 4% bolesnika imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja. Smrt je nastupila u 2,1% (18/857) bolesnika koji su primali lijek Zaviceftu i metronidazol i u 1,4% (12/863) bolesnika koji su primali meropenem.

U podskupini s vrijednosti CrCl na početku od 30 do 50 ml/min, smrt je nastupila u 16,7% (9/54) bolesnika koji su primali lijek Zavicefta i metronidazol te u 6,8% (4/59) bolesnika koji su primali meropenem. Bolesnici s CrCl od 30 do 50 ml/min primili su nižu dozu lijeka Zavicefta nego što je trenutno preporučeno za bolesnike u ovoj podskupini.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih osoba

U dva ispitivanja kod bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, 381/1091 (34,9%) uključeni bolesnik s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava nije imao pijelonefritis dok je 710 (65,1%) uključenih bolesnika imalo akutni pijelonefritis (mMITT populacija). Ukupno je 81 (7,4%) bolesnik s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava imao bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolnička pneumonija (uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom) u odraslih osoba
U jednom ispitivanju kod bolesnika sa nozokomijalnom pneumonijom, 280/808 (34,7%) imalo je pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom i 40/808 (5%) imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja

Primjena ceftazidima/avibaktama za liječenje bolesnika s infekcijama gram-negativnim aerobnim patogenima a koji imaju ograničene mogućnosti liječenja temelji se na iskustvu primjene samo ceftazidima i analizi farmakokinetičkog-farmakodinamičkog odnosa za ceftazidim/avibaktam (vidjeti dio 5.1).

Spektar djelovanja ceftazidima/avibaktama

Ceftazidim malo utječe ili ne utječe na većinu gram-pozitivnih organizama i anaeroba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Dodatne antibakterijske lijekove potrebno je primjenjivati kada je potvrđeno ili se sumnja da navedeni patogeni pridonose razvoju infekcije.

Inhibitorni spektar avibaktama obuhvaća mnoge enzime koji inaktiviraju ceftazidim, uključujući beta-laktamaze Ambler klase A i beta-laktamaze klase C. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

Dugotrajna primjena može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama (npr. enterokoka, gljivica), što može zahtijevati privremen prekid liječenja ili provedbu drugih odgovarajućih mjera.

Utjecaj na laboratorijske pretrage

Ceftazidim može utjecati na metode redukcije bakra (Benedictova reakcija, Fehlingova reakcija, Clinitest) za detektiranje glikozurije, što dovodi do lažno pozitivnih nalaza. Ceftazidim ne utječe na enzimske testove za glikozuriju.

Dijeta s kontroliranim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži približno 146 mg natrija po bočici, što odgovara 7,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza lijeka odgovara 22% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Smatra se da lijek Zavicefta ima visok sadržaj natrija. To treba uzeti u obzir prilikom primjene lijeka Zavicefta u bolesnika koji su na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

Zavicefta se može razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u pogledu ukupne količine natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Postoji potencijalan rizik od predoziranja, osobito u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 12 mjeseci. Potreban je oprez pri izračunavanju volumena primijenjene doze (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro je avibaktam supstrat prijenosnika OAT1 i OAT3, koji bi mogli pridonositi aktivnom preuzimanju avibaktama iz krvnog odjeljka i time utjecati na njegovo izlučivanje. Probenecid (potentan inhibitor prijenosnika OAT) *in vitro* inhibira to preuzimanje za 56% do 70% te stoga može izmijeniti eliminaciju avibaktama. Budući da nije provedeno kliničko ispitivanje interakcija između avibaktama i probenecida, ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

Avibaktam nije pokazao značajnu inhibiciju enzima citokroma P450 *in vitro*. Avibaktam i ceftazidim nisu pokazali indukciju citokroma P450 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Budući da avibaktam i ceftazidim ne inhibiraju glavne bubrežne ni jetrene prijenosnike unutar klinički značajnog raspona izloženosti, smatra se da je mogućnost interakcije putem tih mehanizama mala.

Klinički podaci pokazali su da nema interakcije između ceftazidima i avibaktama, kao ni između ceftazidima/avibaktama i metronidazola.

Druge vrste interakcija

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemida) može štetno utjecati na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).

Kloramfenikol ostvaruje antagonističko djelovanje *in vitro* kada se primjenjuje s ceftazidimom ili drugim cefalosporinima. Iako klinički značaj ovog nalaza nije poznat, navedenu kombinaciju lijekova treba izbjegavati zbog mogućih antagonističkih učinaka *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja ceftazidima na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, okot ni postnatalni razvoj. Ispitivanja avibaktama na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, bez dokazanih teratogenih učinaka (vidjeti dio 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato izlučuje li se avibaktam u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ceftazidimom/avibaktamom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ceftazidima/avibaktama na plodnost ljudi. Nema dostupnih podataka o ispitivanjima ceftazidima na životinjama. Ispitivanja avibaktama na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon primjene lijeka Zavicefta mogu se javiti nuspojave (npr. omaglica) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3, 2024 odraslih osoba bilo je liječeno lijekom Zavicefta. Najčešće nuspojave, koje su se javile kod $\geq 5\%$ bolesnika liječenih lijekom Zavicefta, bile su pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa, mučnina i proljev. Mučnina i proljev su obično bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su kod primjene samo ceftazidima i/ili su utvrđene tijekom primjene lijeka Zavicefta u kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti temelje se na nuspojavama i/ili potencijalno klinički značajnim laboratorijskim odstupanjima, a definiraju se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 7 Učestalost nuspojava prema organskim sustavima

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		kandidijaza (uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i oralnu kandidijazu)	kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> pseudo-membranozni kolitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa	eozinofilija trombocitoza trombocitopenija	neutropenija leukopenija limfocitoza		agranulocitoza hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja omaglica	parestezija		
Srčani poremećaji					Kounisov sindrom ^{a,*}

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava		proljev bol u abdomenu mučnina povraćanje	disgeuzija		
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze povišene vrijednosti laktatne dehidrogenaze u krvi			žutica

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		makulopapularni i osip urtikarija pruritus			toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem angioedem reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišene vrijednosti kreatinina u krvi povišene vrijednosti ureje u krvi akutno oštećenje bubrega	tubulo-intersticijski nefritis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		tromboza na mjestu infuzije flebitis na mjestu infuzije pireksija			

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

^a Akutni koronarni sindrom povezan s alergijskom reakcijom.

Pedijatrijska populacija

Od rođenja do dobi manje od 3 mjeseca

Procjena sigurnosti primjene u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 3 mjeseca temelji se na podacima o sigurnosti primjene dobivenim tijekom jednog kliničkog ispitivanja u kojem je 46 bolesnika (od rođenja do dobi manje od 3 mjeseca) primalo lijek Zavicefta. Sveukupno, nuspojave prijavljene u navedenih 46 pedijatrijskih bolesnika bile su dosljedne poznatom sigurnosnom profilu lijeka Zavicefta zabilježenom u starijim populacijama (tj. u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih te odraslih osoba).

U dobi od 3 mjeseca i stariji

Procjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih temelji se na podacima o sigurnosti primjene dobivenim tijekom dva ispitivanja u kojima su 61 bolesnik (u dobi od 3 godine do manje od 18 godina) s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i 67 bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava (u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina) primili lijek Zavicefta. Sveukupno, sigurnosni profil lijeka u navedenih 128 pedijatrijskih bolesnika bio je sličan sigurnosnom profilu lijeka koji je zabilježen u odrasloj populaciji s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje ceftazidimom/avibaktamom može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu, i to zbog ceftazidimske sastavnice.

Serumske vrijednosti ceftazidima mogu se sniziti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Tijekom hemodijalize u trajanju od 4 sata uklonjeno je 55% doze avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sistemsku primjenu, ostali beta-laktamski lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija, cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD52

Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske peptidoglikanske stanične stijenke nakon vezanja za proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBP), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice. Avibaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaze, koji djeluje tako da s tim enzimom stvara kovalentni spoj koji je stabilan na hidrolizu. Inhibira beta-laktamaze Ambler klase A i klase C te neke enzime klase D, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), KPC i OXA-48 karbapenemaze, te AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D.

Rezistencija

Bakterijski mehanizmi rezistencije koji bi mogli utjecati na ceftazidim/avibaktam uključuju mutirane ili stečene PBP-ove, smanjenu propusnost vanjske membrane za bilo koju od dvije djelatne tvari, aktivni efluks bilo koje od dvije djelatne tvari te beta-laktamaze koje su refraktorne na inhibiciju avibaktamom i koje su sposobne hidrolizirati ceftazidim.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* kombinacije ceftazidima/avibaktama i metronidazola, tobramicina, levofloksacina, vankomicina, linezolida, kolistina i tigeciklina nisu pokazala sinergističko niti antagonističko djelovanje.

Granične vrijednosti testova osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za ceftazidim/avibaktam koje je utvrdilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) mogu se vidjeti na sljedećoj internetskoj stranici:

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da antimikrobna aktivnost ceftazidima protiv specifičnih patogena najbolje korelira s postotkom vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije ceftazidima/avibaktama (% $fT > MIK$ ceftazidima/avibaktama). Za avibaktam je indeks farmakokinetičkog/farmakodinamičkog odnosa postotak vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad granične koncentracije (% $fT > C_T$).

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na ceftazidim/avibaktam *in vitro*.

Komplicirane intraabdominalne infekcije

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena relevantnih za odobrene indikacije nije ustanovljena, premda ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da bi oni bili osjetljivi na ceftazidim/avibaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije.

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftazidim/avibaktam:

- *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin i rezistentan na meticilin)
- anaerobne bakterije
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pedijatrijska populacija

Od rođenja do dobi manje od 3 mjeseca

Lijek Zavicefta je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja do dobi manje od 3 mjeseca u dvodijelnom (Dio A i Dio B), otvorenom, nerandomiziranom kliničkom ispitivanju faze 2a provedenom na bolesnicima sa suspektnim ili potvrđenim infekcijama uzrokovanim gram-negativnim patogenima. Dio A je primjenjivao pojedinačnu dozu za procjenu farmakokinetičkog profila (primarni cilj) i ocjenu sigurnosti primjene i podnošljivosti (sekundarni cilj) ceftazidima/avibaktama. Dio B je primjenjivao višekratne doze za ocjenu sigurnosti primjene i podnošljivosti (primarni cilj), dok su farmakokinetički profil i djelotvornost bili sekundarni ciljevi. Djelotvornost je bila samo opisna mjera ishoda. Stope kliničkog izlječenja ili kliničkog poboljšanja u Dijelu B iznosile su 81,0 % (17/21) kod utvrđivanja izlječenja (engl. *test-of-cure*, TOC) (populacija s namjerom liječenja, ITT) i 75,0 % (12/16) kod TOC-a (modificirani ITT). Stopa mikrobiološke eradikacije ili pretpostavljene eradikacije kod TOC-a (ITT s mikrobiološkom namjerom liječenja) iznosila je 80 % (8/10).

U dobi od 3 mjeseca i stariji

Lijek Zavicefta je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina u dva jednostruko slijepa, randomizirana, komparativna klinička ispitivanja faze 2, od kojih je jedno provedeno na bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom, a drugo na bolesnicima s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava. Primarni cilj oba ispitivanja bila je procjena sigurnosti i podnošljivosti ceftazidim-avibaktama (+/- metronidazol). Sekundarni ciljevi uključivali su procjenu farmakokinetike i djelotvornosti; djelotvornost je bila deskriptivna mjera ishoda u oba ispitivanja. U pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom stopa kliničkog izlječenja kod TOC-a (u populaciji s namjerom liječenja) iznosila je 91,8% (56/61) za lijek Zavicefta, u usporedbi s 95,5% (21/22) za meropenem. U pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava stopa mikrobiološke eradikacije kod utvrđivanja izlječenja (u populaciji s mikrobiološkom namjerom liječenja) iznosila je 79,6% (43/54) za lijek Zavicefta, u usporedbi s 60,9% (14/23) za cefepim.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vežanje i ceftazidima i avibaktama za proteine u ljudi iznosi otprilike 10% odnosno 8%. Nakon višestrukih doza ceftazidima/avibaktama od 2 g/0,5 g primijenjenih infuzijom zdravim odraslim osobama tijekom 2 sata svakih 8 sati, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za ceftazidim i avibaktam iznosio je 17 l odnosno 22 l. I ceftazidim i avibaktam prodiru u bronhalnu tekućinu epitelnih ovojnice u ljudi u istoj mjeri u koncentracijama koje iznose približno 30% onih u plazmi. Profil koncentracije tijekom vremena u tekućini epitelnih ovojnice i u plazmi je sličan.

Prodiranje ceftazidima u neoštećenu krvno-moždanu barijeru je neznatno. Kada su moždane ovojnice upaljene, u cerebrospinalnom likvoru postižu se koncentracije ceftazidima od 4 do 20 mg/l ili više. Prodiranje avibaktama kroz krvno-moždanu barijeru nije se klinički ispitivalo; međutim, kod kunića s upaljenim moždanim ovojnicama, izloženost ceftazidimu i avibaktamu u cerebrospinalnom likvoru iznosila je 43% odnosno 38% plazmatskog AUC-a. Ceftazidim s lakoćom prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metabolizira. Nije primijećen metabolizam avibaktama u preparatima ljudske jetre (mikrosomi i hepatociti). Nakon primjene [¹⁴C]avibaktama, glavna sastavnica povezana s lijekom u ljudskoj plazmi i urinu bio je avibaktam u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) ceftazidima i avibaktama nakon intravenske primjene iznosi približno 2 sata. Ceftazidim se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin glomerularnom filtracijom; približno 80 - 90% doze pronalazi se u urinu unutar 24 sata. Avibaktam se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin bubrežnim klirensom od približno 158 ml/min, što ukazuje na aktivnu tubularnu sekreciju uz glomerularnu filtraciju. Približno 97% doze avibaktama pronalazi se u urinu, od toga 95% unutar 12 sati. Manje od 1% ceftazidima izlučuje se putem žuči, a manje od 0,25% avibaktama u feces.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama približno su linearne u ispitivanom rasponu doza (0,5 g do 2 g za ceftazidim i 0,05 g do 2 g za avibaktam) nakon jednokratne intravenske primjene. Nakon višestrukih intravenskih infuzija ceftazidima/avibaktama u dozi od 2 g/0,5 g, primijenjenih zdravim odraslim osobama s normalnom bubrežnom funkcijom svakih 8 sati tijekom najviše 11 dana, nije primijećena značajna kumulacija ceftazidima ni avibaktama.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija ceftazidima i avibaktama smanjena je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječno povećanje AUC-a avibaktama u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega je za 3,8 puta i za 7 puta, vidjeti dio 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku ceftazidima u osoba u kojih je intravenski primijenjena doza od 2 g svakih 8 sati tijekom 5 dana, pod uvjetom da im bubrežna funkcija nije bila oštećena. Farmakokinetika ceftazidima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena. Farmakokinetika avibaktama u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Budući da ceftazidim i avibaktam naizgled nisu podvrgnuti značajanom metabolizmu u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre značajno utjecati na sistemski klirens bilo koje od dvije djelatne tvari.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Smanjen klirens ceftazidima primijećen je u starijih bolesnika, što je prvenstveno bila posljedica dobno uvjetovanog smanjenja bubrežnog klirensa ceftazidima. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ceftazidima u starijih bolesnika u dobi od 80 ili više godina iznosila je između 3,5 i 4 sata nakon intravenskih bolusnih injekcija doze od 2 g svakih 12 sati.

Nakon jednokratne intravenske primjene avibaktama u dozi od 500 mg u obliku 30-minutne i.v. infuzije, u starijih je osoba terminalni poluvijek avibaktama bio dulji, što se može pripisati dobno uvjetovanom smanjenju bubrežnog klirensa.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina sa suspektnim ili potvrđenim infekcijama nakon pojedinačne doze ceftazidima od 50 mg/kg i avibaktama od 12,5 mg/kg za bolesnike tjelesne težine < 40 kg ili lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g (2 grama ceftazidima i 0,5 grama avibaktama) za bolesnike tjelesne težine ≥ 40 kg. Koncentracije ceftazidima i avibaktama u plazmi bile su slične u sve četiri dobne kohorte u ispitivanju (3 mjeseca do < 2 godine, 2 do < 6 godina, 6 do < 12 godina i 12 do < 18 godina). Vrijednosti AUC_{0-t} i C_{max} ceftazidima i avibaktama u dvije kohorte sa starijim pedijatrijskim bolesnicima (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do < 18 godina), u kojim se provelo opsežnije farmakokinetičko uzorkovanje, bile su slične onima zabilježenim u zdravih odraslih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su primali lijek Zavicefta u dozi od 2 g/0,5 g. Podaci iz ovog ispitivanja i dvaju ispitivanja faze 2 na pedijatrijskim bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava objedinjeni su s farmakokinetičkim podacima dobivenim od odraslih osoba (od faze 1 do faze 3) kako bi se ažurirao model populacijske farmakokinetike koji se koristio za provođenje simulacija za procjenu postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja. Rezultati ovih simulacija pokazali su da preporučeni režimi doziranja za pedijatrijske bolesnike s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom, kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava i bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom, uključujući prilagodbe doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, dovode do sistemske izloženosti i vrijednosti postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja sličnih onima zabilježenim u odraslih osoba kod primjene odobrene doze lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g tijekom 2 sata, svakih 8 sati.

Iskustvo s primjenom ceftazidima i avibaktama je ograničeno u pedijatrijskim skupinama u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci. Preporučeni režimi doziranja temelje se na simulacijama provedenim primjenom konačnih modela populacijske farmakokinetike. Simulacije su pokazale da preporučeni režimi doziranja dovode do izloženosti usporedivih s izloženostima u drugih dobni skupina s postignućem farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja > 90%. Na temelju podataka iz dovršenih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kod preporučenih režima doziranja nije bilo dokaza prevelike ili premale izloženosti u ispitanika u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci.

Nadalje, podaci za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca do < 2 godine s oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl \leq 50$ ml/min/1,73 m²) vrlo su ograničeni te nema podataka vezanih za teško oštećenje funkcije bubrega iz dovršenih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja. Modeli populacijske farmakokinetike za ceftazidim i avibaktam korišteni su za provođenje simulacija za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama procijenjena je u 45 pedijatrijskih bolesnika, od njihovog rođenja do dobi od manje od 3 mjeseca, sa suspektnim ili potvrđenim infekcijama nakon primjene pojedinačne i višekratnih doza ceftazidima od 20 mg/kg i avibaktama od 5 mg/kg za bolesnike od njihovog rođenja do dobi od 28 dana (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ili ceftazidima od 30 mg/kg i avibaktama od 7,5 mg/kg za bolesnike od dobi od jednog mjeseca do mlađih od 3 mjeseca. Koncentracije ceftazidima i avibaktama u plazmi bile su slične u svim dobnim kohortama. Podaci iz ovog ispitivanja korišteni su za ažuriranje prethodnog populacijskog farmakokinetičkog modela i provođenje simulacija za procjenu postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja. Rezultati navedenih simulacija su pokazali da preporučeni režimi doziranja za terminsku novorođenčad (gestacijska dob [GD] ≥ 37 tjedana), prijevremeno rođenu novorođenčad (GD od 26 tjedana do < 31 tjedan i GD od 31 tjedan do < 37 tjedana) i dojenčad u dobi od 28 dana do < 3 mjeseca, dovode do sistemskih izloženosti i vrijednosti postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja koje su slične onima zabilježenim u odraslih osoba pri odobrenoj dozi lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g primijenjenih putem 2-satne infuzije, svakih 8 sati. Nema podataka za prijevremeno rođenu dojenčad s GD manje od 31 tjedna iz dovršenih pedijatrijskih

kliničkih ispitivanja te se preporuke za doziranje u ovoj dobnoj skupini temelje isključivo na farmakokinetičkom modeliranju.

Spol i rasa

Spol i rasa ne utječu značajno na farmakokinetiku ceftazidima/avibaktama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ceftazidim

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftazidima.

Avibaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti avibaktama.

Reproduktivna toksičnost

Kod skotnih ženki kunića kojima je primijenjen avibaktam u dozama od 300 i 1000 mg/kg/dan primijećeno je o dozi ovisno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine fetusa i usporeno okoštavanje, što bi moglo biti povezano s toksičnošću u majke. Razine izloženosti u plazmi uz dozu pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) za majku i fetus (100 mg/kg/dan) ukazuju na umjerene do niske sigurnosne granice.

Kod štakora nisu primijećeni štetni učinci na embriofetalni razvoj ni plodnost. Nakon primjene avibaktama ženkama štakora tijekom cijelog razdoblja skotnosti i laktacije, nije primijećen učinak na preživljenje, rast i razvoj mladunčadi, ali je kod manje od 10% mladunaca zabilježena povećana incidencija dilatacije bubrežnog pelvisa i uretera pri razinama izloženosti majke koje su bile približno 1,5 ili više puta veće od terapijske izloženosti kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev karbonat (bezvodni)

6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost lijeka Zavicefta s drugim lijekovima nije ustanovljena. Zavicefta se ne smije miješati s otopinama koje sadrže druge lijekove niti fizički dodavati u njih.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak:

3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Rekonstituirani sadržaj bočice mora se odmah upotrijebiti.

Nakon razrjeđivanja:

Vrećice za infuziju

Ako se intravenska otopina priprema s otopinama za razrjeđivanje navedenim u dijelu 6.6 (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 12 sati (od početnog probijanja bočice) na temperaturi od 2 do 8°C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

Ako se intravenska otopina priprema s otopinama za razrjeđivanje navedenim u dijelu 6.6 (koncentracija ceftazidima od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 4 sata (od početnog probijanja bočice) na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne smiju premašiti gore navedene vrijednosti.

Štrcaljke za infuziju

Ako se intravenska otopina priprema s otapalima navedenim u dijelu 6.6 (koncentracija ceftazidima od $\geq$ 8 mg/ml do 40 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 6 sati (od početnog probijanja bočice) na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 20 ml (staklo tipa 1), zatvorena gumenim (halobutil) čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituirana otopina je blijedožuta otopina koja ne sadrži čestice.

Lijek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinacija dviju djelatnih tvari; jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 4:1. Preporuke za doziranje temelje se samo na komponenti ceftazidima.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptične tehnike. Doze se mogu pripremiti u vrećici za infuziju odgovarajuće veličine ili štrcaljki za infuziju.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica.

Jedna bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Upute za pripremu doza za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 8 do 40 mg/ml ceftazidima. Sve izračune treba dovršiti prije započinjanja navedenih koraka.

- U nastavku su detaljno opisani koraci za pripremu koncentracije od 20 mg/ml (dovoljne za većinu situacija) **za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci**.
 - U nastavku su detaljno opisani koraci za pripremu **koncentracije od 10 mg/ml** (dovoljne za većinu situacija) **za pedijatrijske bolesnike od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca**.
1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
 2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **8 do 40 mg/ml** ceftazidima):
 - a) Vrećica za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine u vrećicu za infuziju koja sadrži bilo koju od sljedećih otopina: otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, otopinu glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju ili otopinu Ringerovog laktata.
 - b) Štrcaljka za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrjeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.

Pogledajte tablicu 8 u nastavku.

Tablica 8: Priprema doza lijeka Zavicefta za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU

Doza lijeka Zavicefta (ceftazidim) ¹	Volumen koji treba izvući iz rekonstituirane bočice	Konačan volumen nakon razrjeđivanja u vrećici za infuziju ²	Konačan volumen u štrcaljki za infuziju ³
2 g	sav sadržaj (približno 12 ml)	50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml do 125 ml	25 ml do 50 ml
0,75 g	4.5 ml	19 ml do 93 ml	19 ml do 50 ml

Sve druge doze	Volumen (ml) izračunat na temelju potrebne doze: Doza (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini vrećice za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini štrcaljke za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)
----------------	--	---	---

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

² Razrijedite do konačne koncentracije ceftazidima od 8 mg/ml za stabilnost lijeka u primjeni do najviše 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C (tj. razrijedite dozu od 2 g ceftazidima u 250 ml, dozu od 1 g ceftazidima u 125 ml, dozu od 0,75 g ceftazidima u 93 ml, itd.). Sve druge koncentracije ceftazidima (> 8 mg/ml do 40 mg/ml) imaju stabilnost lijeka u primjeni do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

³ Razrijedite do konačne koncentracije ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml za stabilnost lijeka u primjeni do najviše 6 sati na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 do 12 mjeseci:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 20 mg/ml ceftazidima (dovoljnom za većinu situacija). Mogu se pripremiti druge koncentracije, ali raspon konačne koncentracije mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju do konačne koncentracije od **20 mg/ml ceftazidima**:
 - a) Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrjeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.
 - b) Pogledajte tablice 9, 10 ili 11 u nastavku kako biste provjerili izračune. Navedene vrijednosti su približne jer može biti potrebno zaokružiti ih do najbliže oznake graduacije na štrcaljki odgovarajuće veličine. Napominjemo da tablice NE uključuju sve moguće izračunate doze, ali mogu poslužiti za procjenu približnog volumena za provjeru izračuna.

Tablica 9: Priprema doze lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl > 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrjeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 50 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 40 mg/kg	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13

ceftazidima	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Tablica 10: Priprema lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg)¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrjeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 25 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 20 mg/kg ceftazidima	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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Tablica 11: Priprema lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg)¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrjeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 18,75 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 15 mg/kg ceftazidima	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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Pedijatrijski bolesnici od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu osnovne otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 10 mg/ml ceftazidima prikladnom za primjenu doza manjih od 250 mg u pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca. Mogu se pripremiti druge koncentracije, ali raspon konačne koncentracije mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu osnovnu otopinu** za infuziju do konačne koncentracije od **10 mg/ml** ceftazidima:
 - a) Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem 3 ml rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu ili štrcaljku koja sadrži 47 ml otapala (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) kako biste dobili konačan volumen od 50 ml.
 - b) Temeljito promiješajte (npr. lagano preokrenite infuzijsku vrećicu ili uz pomoć priključka za štrcaljku pažljivo prenesite otopinu najmanje 5 puta iz jedne u drugu štrcaljku).
 - c) Prenesite odgovarajući volumen od **10 mg/ml** osnovne otopine ceftazidima u štrcaljku za infuziju. Pogledajte tablicu 12 u nastavku za volumen osnovne otopine koji treba prenijeti u štrcaljku za infuziju za primjenu. Navedene vrijednosti su približne jer može biti potrebno zaokružiti ih do najbliže oznake graduacije na štrcaljki odgovarajuće veličine. Napominjemo da tablice NE uključuju sve moguće izračunate doze, ali mogu poslužiti za procjenu približnog volumena za provjeru izračuna.

Tablica 12: Doziranje lijeka Zavicefta u pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca primjenom osnovne otopine lijeka Zavicefta od 50 ml (konačna koncentracija od 10 mg/ml ceftazidima) pripremljene s 3 ml rekonstituirane otopine izvučene iz bočice i dodane u 47 ml otapala.

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen osnovne otopine od 10 mg/ml (ceftazidim) za primjenu (ml)
Terminska dojenčad (≥ 37. tjedan trudnoće) u dobi od > 28 dana do < 3 mjeseca ILI Prijevremeno rođena dojenčad, PMD od > 44 tjedna do < 53 tjedna 30 mg/kg ceftazidima	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
Terminska novorođenčad (≥ 37. tjedan trudnoće) od njihovog rođenja do dobi ≤ 28 dana ILI Prijevremeno rođena novorođenčad i dojenčad,	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8

PMD od 26 do ≤ 44 tjedna 20 mg/kg ceftazidima	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1109/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
ceftazidim/avibaktam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata te 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Visok sadržaj natrija (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu
Razrijediti prije uporabe

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1109/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prašak za koncentrat
ceftazidim/avibaktam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

ceftazidim 2 g/avibaktam 0,5 g

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zavicefta 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ceftazidim/avibaktam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zavicefta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Zavicefta
3. Kako primjenjivati lijek Zavicefta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zavicefta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zavicefta i za što se koristi

Što je Zavicefta

Zavicefta je antibiotik koji sadrži dvije djelatne tvari – ceftazidim i avibaktam.

- Ceftazidim pripada skupini antibiotika koji se zovu "cefalosporini". Može uništiti brojne vrste bakterija.
- Avibaktam je "inhibitor beta-laktamaza" koji pomaže ceftazidimu uništiti neke bakterije koje ceftazidim ne može uništiti sam.

Za što se Zavicefta koristi

Zavicefta se koristi u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja nadalje za liječenje:

- infekcija u trbušnoj šupljini (abdomenu)
- infekcija mokraćnog mjehura ili bubrega, koje se zovu "infekcije mokraćnog sustava"
- infekcije pluća koja se zove "pneumonija"
- infekcija uzrokovanih bakterijama koje drugi antibiotici možda ne mogu uništiti

Zavicefta se koristi u odraslih osoba za liječenje infekcije krvi povezane s infekcijama u trbuhu, mokraćnim putevima ili upalom pluća.

Kako Zavicefta djeluje

Zavicefta djeluje tako da ubija određene vrste bakterija koje mogu uzrokovati ozbiljne infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Zavicefta

Nemojte primjenjivati lijek Zavicefta:

- ako ste alergični na ceftazidim, avibaktam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na druge cefalosporinske antibiotike
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju na neki drugi antibiotik koji pripada skupini penicilina ili karbapenema

Nemojte primiti lijek Zavicefta ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Zavicefta.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Zavicefta:

- ako ste ikada imali bilo kakvu alergijsku reakciju (čak i samo kožni osip) na druge antibiotike koji pripadaju skupini penicilina ili karbapenema.
- u vezi s liječenjem ceftazidimom prijavljene su ozbiljne kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP). Odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4
- ako imate bubrežnih tegoba - liječnik će Vam možda dati nižu dozu kako bi osigurao da ne dobijete previše lijeka. To može dovesti do simptoma poput napadaja (vidjeti dio **Ako primijenite više lijeka Zavicefta nego što ste trebali**)

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Zavicefta.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom Vašeg liječenja patite od proljeva.

Druge infekcije

Postoji mala mogućnost da tijekom ili nakon liječenja lijekom Zavicefta dobijete drugu infekciju koju uzrokuje neka druga bakterija. To uključuje i gljivičnu infekciju kandidom (gljivične infekcije usta i genitalnog područja).

Laboratorijske pretrage

Ako morate napraviti bilo kakve pretrage, recite svom liječniku da primate lijek Zavicefta. Naime, može doći do odstupanja u nalazima pretrage koja se zove "DAGT" ili "Coombsov test". Tom se pretragom utvrđuje prisutnost protutijela koja mogu napasti crvene krvne stanice.

Zavicefta može utjecati i na nalaze nekih pretraga mokraće kojima se određuje količina šećera. Recite osobi koja uzima uzorak da ste primili lijek Zavicefta.

Drugi lijekovi i Zavicefta

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Prije primjene lijeka Zavicefta recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antibiotik koji se zove kloramfenikol
- vrstu antibiotika koja se zove aminoglikozid – poput gentamicina, tobramicina
- tabletu za izmokravanje, a zove se furosemid
- lijek za giht koji se zove probenecid

Ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Zavicefta.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zavicefta može uzrokovati omaglicu. Ona može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima.

Zavicefta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 146 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 7,3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija hranom za odraslu osobu.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebno 3 ili više bočica dnevno kroz duže vrijeme, osobito ako vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

3. Kako primjenjivati lijek Zavicefta

Lijek Zavicefta će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra.

Koliko lijeka treba primijeniti

Preporučena doza za odrasle osobe je jedna bočica (2 g ceftazidima i 0,5 g avibaktama) svakih 8 sati. Dozu za pedijatrijske bolesnike od njihovog rođenja nadalje izračunat će liječnik na temelju tjelesne težine i dobi djeteta.

Primjenjuje se ukapavanjem (dripom) u venu tijekom obično približno 2 sata.

Jedan ciklus liječenja obično traje od 5 do 14 dana, ovisno o vrsti infekcije koju imate i kako odgovarate na liječenje.

Osobe s bubrežnim tegobama

Ako imate bubrežnih tegoba, liječnik će Vam možda smanjiti dozu. Naime, Zavicefta se iz tijela uklanja putem bubrega.

Ako primijenite više lijeka Zavicefta nego što ste trebali

Budući da će Vam lijek Zavicefta dati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti pogrešnu dozu. Međutim, ako imate nuspojave ili mislite da ste primili preveliku dozu lijeka Zavicefta, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Ako primite preveliku dozu lijeka Zavicefta, to može utjecati na mozak i uzrokovati napadaje ili komu.

Ako ste propustili dozu lijeka Zavicefta

Ako mislite da ste propustili dozu lijeka Zavicefta, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- crvenkaste mrlje na trupu, mrlje izgledaju kao mete ili su okrugle, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim teškim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (sindrom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek).
- crven, ljuskav rašireni osip s izbočenjima ispod kože i mjehurići popraćeni vrućicom. Simptomi se obično pojavljuju na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematозна pustuloza).
- teške alergijske reakcije – znakovi uključuju iznenadno oticanje usana, lica, grla ili jezika, težak osip ili druge teške kožne reakcije, otežano gutanje ili disanje, ili iznenadnu bol u prsnoj koži (što može biti znak Kounisovog sindroma). Takve reakcije mogu biti opasne po život.

- proljev koji se neprekidno pogoršava ili ne prolazi ili stolica koja sadrži krv ili sluz – to se može javiti tijekom liječenja lijekom Zavicefta ili nakon njega. Ako se to dogodi, ne smijete uzimati lijekove koji zaustavljaju ili usporavaju rad crijeva.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često: (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- odstupanja u nalazima pretrage koja se zove "DAGT" ili "Coombsov test". Tom se pretragom utvrđuje prisutnost protutijela koja napadaju crvene krvne stanice. To može uzrokovati anemiju (zbog koje se možete osjećati umorno) i žuticu (žuta boja kože i očiju).

Često: (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gljivične infekcije, uključujući infekcije usne šupljine i rodnice
- promjena u broju nekih vrsta krvnih stanica (koje se zovu "eozinofili" i "trombociti") – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- glavobolja
- omaglica
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- proljev
- povećana količina nekih enzima koje proizvodi jetra – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- izdignut kožni osip koji svrbi ("koprivnjača")
- svrbež
- crvenilo, bol ili oticanje na mjestu gdje je Zavicefta primijenjena u venu
- vrućica

Manje često: (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- povećan broj jedne vrste krvnih stanica (koje se zovu "limfociti") – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- smanjen broj nekih vrsta krvnih stanica (koje se zovu "leukociti") – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- trnci ili utrnulost
- neugodan okus u ustima
- povećana razina nekih tvari u krvi (koje se zovu "kreatinin" i "urea"). One pokazuju koliko dobro Vam rade bubrezi.

Vrlo rijetko: (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- oticanje jednog dijela bubrega koje uzrokuje smanjenje njegove normalne funkcije

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- značajno smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija) – vidi se u nalazima krvnih pretraga
- teška alergijska reakcija (pogledajte **Ozbiljne nuspojave** u tekstu iznad)
- žuta boja bjeloočnica ili kože
- iznenadan nastup teškog osipa, mjehurića na koži ili ljuštenja kože, koji mogu biti praćeni visokom vrućicom ili bolovima u zglobovima (to mogu biti znakovi ozbiljnijih stanja, poput toksične epidermalne nekrolize, Stevens-Johnsonova sindroma, multififormnog eritema, stanja koje se naziva reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS] ili akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP))
- oticanje ispod kože, osobito usana i područja oko očiju

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zavicefta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na spremniku iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji Vam više nisu potrebni. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zavicefta sadrži

- Djelatne tvari su ceftazidim i avibaktam. Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata te 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.
- Drugi sastojak je natrijev karbonat (bezvodni) (pogledajte dio 2 „Zavicefta sadrži natrij“).

Kako Zavicefta izgleda i sadržaj pakiranja

Zavicefta je bijeli do žuti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici. Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije nego što propišete lijek, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC).

Kompatibilnost lijeka Zavicefta s drugim lijekovima nije ustanovljena. Zavicefta se ne smije miješati s otopinama koje sadrže druge lijekove niti fizički dodavati u njih.

Prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituirana otopina je blijedožuta otopina koja ne sadrži čestice.

Nježno miješajte sadržaj bočice kako biste lijek rekonstituirali i provjerite je li se sadržaj u potpunosti otopio. Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica.

Vrećice za infuziju

Ako se za pripremu intravenske otopine koriste otopine za razrjeđivanje navedene u dijelu 6.6 SmPC-a (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 12 sati (od početnog probijanja bočice) na temperaturi od 2 do 8°C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

Ako se za pripremu intravenske otopine koriste otopine za razrjeđivanje navedene u dijelu 6.6 SmPC-a (koncentracija ceftazidima od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 4 sata (od početnog probijanja bočice) na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne smiju premašiti gore navedene vrijednosti.

Štrcaljke za infuziju

Ako se intravenska otopina priprema s otapalima navedenim u dijelu 6.6 SmPC-a (koncentracija ceftazidima od $\geq$ 8 mg/ml do 40 mg/ml), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 6 sati (od početnog probijanja bočice) na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

Lijek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinacija dviju djelatnih tvari; jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 4:1. Preporuke za doziranje temelje se samo na komponenti ceftazidima.

Kod pripreme i primjene otopine mora se primijeniti standardna aseptična tehnika. Doze se mogu pripremiti u vrećici za infuziju odgovarajuće veličine ili štrcaljki za infuziju.

Dobivenu otopinu treba primijeniti tijekom 120 minuta.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Upute za pripremu doza za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 8 do 40 mg/ml ceftazidima. Sve izračune treba dovršiti prije započinjanja navedenih koraka.

- U nastavku su detaljno opisani koraci za pripremu koncentracije od 20 mg/ml (dovoljne za većinu situacija) **za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci.**
 - U nastavku su detaljno opisani koraci za pripremu **koncentracije od 10 mg/ml** (dovoljne za većinu situacija) **za pedijatrijske bolesnike od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca.**
1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
 2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **8 do 40 mg/ml** ceftazidima):
 - a) Vrećica za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine u vrećicu za infuziju koja sadrži bilo koju od sljedećih otopina: otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, otopinu glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju ili otopinu Ringerovog laktata.
 - b) Štrcaljka za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrjeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.

Pogledajte tablicu u nastavku.

Priprema doza lijeka Zavicefta za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU

Doza lijeka Zavicefta (ceftazidim) ¹	Volumen koji treba izvući iz rekonstituirane bočice	Konačan volumen nakon razrjeđivanja u vrećici za infuziju ²	Konačan volumen u štrcaljki za infuziju ³
2 g	sav sadržaj (približno 12,0 ml)	50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml do 125 ml	25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml do 93 ml	19 ml do 50 ml
Sve druge doze	Volumen (ml) izračunat na temelju potrebne doze: Doza (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini vrećice za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini štrcaljke za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji

			(mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)
--	--	--	--

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

² Razrijedite do konačne koncentracije ceftazidima od 8 mg/ml za stabilnost lijeka u primjeni do najviše 12 sati na temperaturi od 2°C do 8°C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C (tj. razrijedite dozu od 2 g ceftazidima u 250 ml, dozu od 1 g ceftazidima u 125 ml, dozu od 0,75 g ceftazidima u 93 ml, itd.). Sve druge koncentracije ceftazidima (> 8 mg/ml do 40 mg/ml) imaju stabilnost lijeka u primjeni do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

³ Razrijedite do konačne koncentracije ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml za stabilnost lijeka u primjeni do najviše 6 sati na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 do 12 mjeseci:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 20 mg/ml ceftazidima (dovoljnom za većinu situacija). Mogu se pripremiti druge koncentracije, ali raspon konačne koncentracije mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju do konačne koncentracije od **20 mg/ml** ceftazidima:
 - a) Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrijeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.
 - b) Pogledajte tablice u nastavku kako biste provjerili izračune. Navedene vrijednosti su približne jer može biti potrebno zaokružiti ih do najbliže oznake graduacije na štrcaljki odgovarajuće veličine. Napominjemo da tablice NE uključuju sve moguće izračunate doze, ali mogu poslužiti za procjenu približnog volumena za provjeru izračuna.

Priprema doze lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl > 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 50 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 40 mg/kg ceftazidima	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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Priprema doze lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 25 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 20 mg/kg ceftazidima	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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Priprema lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 18,75 mg/kg ceftazidima	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 mjeseca do < 6 mjeseci 15 mg/kg ceftazidima	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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Pedijatrijski bolesnici od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu osnovne otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 10 mg/ml ceftazidima prikladnom za primjenu doza manjih od 250 mg u pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca.

Mogu se pripremiti druge koncentracije, ali raspon konačne koncentracije mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu osnovnu otopinu** za infuziju do konačne koncentracije od **10 mg/ml** ceftazidima:
 - a) Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem 3 ml rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu ili štrcaljku koja sadrži 47 ml otapala (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju) kako biste dobili konačan volumen od 50 ml.
 - b) Temeljito promiješajte (npr. lagano preokrenite infuzijsku vrećicu ili uz pomoć priključka za štrcaljku pažljivo prenesite otopinu najmanje 5 puta iz jedne u drugu štrcaljku).
 - c) Prenesite odgovarajući volumen od **10 mg/ml** osnovne otopine ceftazidima u štrcaljku za infuziju. Pogledajte tablicu u nastavku za volumen osnovne otopine koji treba prenijeti u štrcaljku za infuziju za primjenu. Navedene vrijednosti su približne jer može biti potrebno zaokružiti ih do najbliže oznake graduacije na štrcaljki odgovarajuće veličine.
Napominjemo da tablice NE uključuju sve moguće izračunate doze, ali mogu poslužiti za procjenu približnog volumena za provjeru izračuna.

Doziranje lijeka Zavicefta u pedijatrijskih bolesnika od njihovog rođenja (uključujući prijevremeno rođene) do dobi < 3 mjeseca primjenom osnovne otopine lijeka Zavicefta od 50 ml (konačna koncentracija od 10 mg/ml ceftazidima) pripremljene s 3 ml rekonstituirane otopine izvučene iz bočice i dodane u 47 ml otapala.

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen osnovne otopine od 10 mg/ml (ceftazidim) za primjenu (ml)
Terminska dojenčad (≥ 37. tjedan trudnoće) u dobi > 28 dana do < 3 mjeseca ILI Prijevremeno rođena dojenčad, PMD od > 44 tjedna do < 53 tjedna 30 mg/kg ceftazidima	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
Terminska novorođenčad (≥ 37. tjedan trudnoće) od njihovog rođenja do dobi ≤ 28 dana ILI Prijevremeno rođena novorođenčad i dojenčad, PMD od 26 do ≤ 44 tjedna	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6

20 mg/kg ceftazidima	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.