

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zavicefta 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur ceftazidim pentahydrat sem jafngildir 2 g ceftazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 167,3 mg af ceftazidimi og 41,8 mg af avibactami (sjá kafla 6.6).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Zavicefta inniheldur u.þ.b. 146 mg af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítt til gult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zavicefta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum frá fæðingu á eftirfarandi sýkingum (sjá kafla 4.4 og 5.1):

- Flóknum sýkingum í kviðarholi
- Flóknum þvagfærasýkingum, þ.m.t. nýra- og nýraskjódubólgu
- Lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélátengdri lungnabólgu

Meðferð fullorðinna sjúklinga með blóðsýkingu (bacteraemia) í tengslum við eða sem grunur er um að tengist einhverri þeirra sýkinga sem taldar eru upp hér fyrir ofan.

Zavicefta er einnig ætlað til meðferðar á sýkingum vegna loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá fullorðnum og börnum frá fæðingu með takmarkaða meðferðarmöguleika (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Taka þarf tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagt er að nota Zavicefta til meðferðar á sýkingum vegna loftháðra Gram-neikvæðra lífvera hjá fullorðnum og börnum frá fæðingu með takmarkaða meðferðarmöguleika einungis eftir ráðgjöf læknis með viðeigandi reynslu í meðferð smitsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Skammtar handa fullorðnum með kreatínínúthreinsun ($CrCL$) > 50 ml/mín.

Í töflu 1 er sýndur ráðlagður skammtur í bláæð fyrir fullorðna með áætlaða kreatínínúthreinsun ($CrCL$) > 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla 1 Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna með áætlaða kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín.¹

Tegund sýkingar	Skammtur af ceftazidimi/avibactami	Tíðni	Innrennsli-tími	Meðferðarlengd
Flóknar sýkingar í kviðarholi ^{2,3}	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	5-14 sólarhringar
Flóknar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýra- og nýraskjöldubólga ³	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	5-10 sólarhringar ⁴
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/öndunarvéla-tengd lungnabólga ³	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	7-14 sólarhringar
Blóðsýking (bacteremia) í tengslum við eða sem grunur er um að tengist einhverri af ofantöldum sýkingum	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Lengd meðferðar á að vera í samræmi við sýkingarstað.
Sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika ^{2,3}	2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Fer eftir alvarleika sýkingar, sýkingarvaldinum og klínískri og bakteríufræðilegri framvindu hjá sjúklingi ⁵

¹ Kreatínínúthreinsun áætluð með því að nota Cockcroft-Gault formúluna.

² Á að nota samhliða metronidazoli þegar þekkt er eða grunur er um að loftfælnir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu.

³ Á að nota samhliða bakteríudrepandi lyfi gegn Gram-jákvæðum sýklum þegar þekkt er eða grunur er um að þeir stuðli að sýkingarferlinu.

⁴ Heildarmeðferðarlengdin sem er sýnd getur falið í sér Zavicefta í bláæð og í kjölfarið viðeigandi meðferð til inntöku.

⁵ Mjög takmörkuð reynsla er af notkun Zavicefta lengur en í 14 daga.

Skammtar handa börnum með kreatínínúthreinsun ($CrCL$) > 50 ml/mín./1,73 m²

Í töflu 2 eru sýndir ráðlagðir skammtar í bláæð fyrir börn með áætlaða kreatínínúthreinsun ($CrCL$) > 50 ml/mín./1,73 m² (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tafla 2 Ráðlagður skammtur fyrir börn frá 3 mánaða aldri með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl)¹ > 50 ml/mín./1,73 m²

Tegund sýkingar	Aldurshópur ⁸	Skammtur af ceftazidimi/avibactami ⁷	Tíðni	Innrennsli-tími	Meðferðarlengd
Flóknar sýkingar í kviðarholi ^{2,3} EDA Flóknar þvagfærasýkingar þ.m.t. nýra- og nýraskjöldubólga ³ EDA	6 mánaða til < 18 ára	50 mg/kg/12,5 mg/kg til að hámarki 2 g/0,5 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Flóknar sýkingar í kviðarholi: 5-14 sólarhringar Flóknar þvagfærasýkingar ⁴ : 5-14 sólarhringar Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/öndunarvélatengd lungnabólga ³
Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/öndunarvélatengd lungnabólga ³ EDA Sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika ^{2,3}	3 mánaða til < 6 mánaða ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/öndunarvélatengd lungnabólga: 7-14 sólarhringar Takmarkaðir meðferðarmöguleikar: fer eftir alvarleika sýkingar, sýkingarvaldinum og klínískri og bakteríufræðilegri framvindu hjá sjúklingi ⁵

¹ Kreatínínúthreinsun áætluð með því að nota Schwartz formúlu fyrir börn (Schwartz bedside formula).

² Á að nota samhliða metronidazoli þegar þekkt er eða grunur er um að loftfælnir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu.

³ Á að nota samhliða bakteríudrepandi lyfi gegn Gram-jákvæðum sýklum þegar þekkt er eða grunur er um að þeir stuðli að sýkingarferlinu.

⁴ Heildar meðferðartíminn sem er sýndur getur falið í sér gjöf Zavicefta í bláæð og í kjölfarið viðeigandi lyfjameðferð til inntöku.

⁵ Mjög takmörkuð reynsla er af notkun Zavicefta lengur en í 14 daga.

⁶ Takmörkuð reynsla er af notkun Zavicefta handa börnum 3 mánaða til < 6 mánaða (sjá kafla 5.2.)

⁷ Ceftazidim/avibactam er samsett lyf í föstu 4:1 hlutfalli og ráðleggingar um skammta eru byggðar á ceftazidim þættinum eingöngu (sjá kafla 6.6).

⁸ Sjúklingar sem voru rannsakaðir á aldrinum 3 til 12 mánaða voru fullburða (≥ 37 vikna meðganga).

Tafla 3: Ráðlagður skammtur fyrir börn yngri en 3 mánaða⁹

Tegund sýkingar	Aldurshópur		Skammtur af ceftazidimi/avibactami ⁵	Tíðni	Innrennsli- tími	Meðferðar- lengd
Flóknar sýkingar í kviðarholi ^{1,2} EÐA Flóknar þvagfærasýk- ingar þ.m.t. nýra- og nýraskjóðu- bólga ² EÐA Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/ öndunarvéla- tengd lungnabólga ² EÐA Sýkingar af völdum loftháðra Gram-neikvæðra baktería hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðar- möguleika ^{1,2}	Fullburða nýburar og ungbörn	> 28 daga til < 3 mánaða	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Á 8 klst. fresti	2 klst.	Flóknar sýkingar í kviðarholi: 5-14 sólar- hringar Flóknar þvagfærasýk- ingar ³ : 5-14 sólar- hringar Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi/ öndunarvéla- tengd lungnabólga: 7-14 sólar- hringar Takmarkaðir meðferðar- möguleikar: fer eftir alvarleika sýkingar, sýkingarvald- inum og klínískri og bakteríu- fræðilegri framvindu hjá sjúklingi ⁴
		Frá fæðingu til ≤ 28 daga	20 mg/kg/5 mg/kg			
	Fyrirburar og ungbörn ⁶	> 44 vikna til < 53 vikna PMA ⁷	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Á 8 klst. fresti	2 klst.	
		31 til ≤ 44 vikna PMA ⁷ ,	20 mg/kg/5 mg/kg			
		26 til ≤ 31 vikna PMA ^{7, 8}	20 mg/kg/5 mg/kg	Á 12 klst. fresti	2 klst.	

¹ Á að nota samhliða metronidazoli þegar þekkt er eða grunur er um að loftfælnir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu.

² Á að nota samhliða bakteríudrepandi lyfi gegn Gram-jákvæðum sýklum þegar þekkt er eða grunur er um að þeir stuðli að sýkingarferlinu.

³ Heildar meðferðartíminn sem er sýndur getur falið í sér gjöf Zavicefta í bláæð og í kjölfarið viðeigandi lyfjameðferð til inntöku.

⁴ Mjög takmörkuð reynsla er af notkun Zavicefta lengur en í 14 daga.

⁵ Cefazidim/avibactam er samsett lyf í föstu 4:1 hlutfalli og ráðleggingar um skammta eru byggðar á cefazidim þættinum eingöngu (sjá kafla 6.6).

⁶ Fyrirburar skilgreindir sem fæddir eftir < 37 vikna meðgöngu.

⁷ PMA=Aldur frá síðustu tíðablæðingum.

⁸ Skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga á aldrinum 26 til ≤ 31 vikna (aldur frá síðustu tíðablæðingum) eru byggðar á lyfjahvarfalíkönunum eingöngu (sjá kafla 5.2).

⁹ Sjúklingar með kreatínín í sermi við eða undir efri eðlilegum mörkum miðað við aldur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Í töflu 4 er sýnd ráðlögð skammtaaðlögun hjá fullorðnum með áætlaða kreatínínúthreinsun ≤ 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4. og 5.2).

Skammtar handa fullorðnum með kreatínínúthreinsun (CrCL) ≤ 50 ml/mín.

Tafla 4 Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCL)¹ ≤ 50 ml/mín.

Aldurshópur	Áætluð CrCL (ml/mín.)	Skammtur af ceftazidimi /avibactami ^{2,4}	Tíðni	Innrennslistími
Fullorðnir	31-50	1 g /0,25 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.
	16-30	0,75 g /0,1875 g	Á 12 klst. fresti	2 klst.
	6-15		Á 24 klst. fresti	2 klst.
	Með nýrnasjúkdóm á lokastigi þ.m.t. í blóðskilun ³		Á 48 klst. fresti	2 klst.

¹ Kreatínínúthreinsun áætluð með því að nota Cockcroft-Gault formúlu.

² Ráðleggingar um skammta eru byggðar á lyfjahvarfalíkani (sjá kafla 5.2).

³ Cefazidim og avibactam skiljast út með blóðskilun (sjá kafla 4.9 og 5.2). Lyfjagjöf Zavicefta á blóðskilunardögum skal fara fram eftir að blóðskilun lýkur.

⁴ Cefazidim/avibactam er samsett lyf í föstu 4:1 hlutfalli og ráðleggingar um skammta eru byggðar á cefazidim þættinum eingöngu (sjá kafla 6.6).

Í töflu 5 og töflu 6 er sýnd ráðlögð skammtaaðlögun hjá börnum með áætlaða kreatínínúthreinsun $\leq 50 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ fyrir mismunandi aldurshópa (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skammtar handa börnum ≥ 2 ára með kreatínínúthreinsun (CrCl) $\leq 50 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$

Tafla 5: Ráðlagður skammtur fyrir börn á aldrinum 2 ára til < 18 ára með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCL)¹ $\leq 50 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$

Aldurshópur	Áætluð kreatínínúthreinsun (ml/mín./1,73 m ²)	Skammtur af ceftazidimi/avibactami ^{2,4}	Tíðni	Innrennslistími
Börn á aldrinum 2 ára til < 18 ára	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg til að hámarki 1 g/0,25 g	Á 8 klst. fresti	2 klst.
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg til að hámarki 0,75 g/0,1875 g	Á 12 klst. fresti	
	6-15		Á 24 klst. fresti	
	Með nýrnasjúkdóm á lokastigi þ.m.t. í blóðskilun ³		Á 48 klst. fresti	

¹ Kreatínínúthreinsun áætluð með því að nota Schwartz formúlu fyrir börn (Schwartz bedside formula).

² Ráðleggingar um skammta eru byggðar á lyfjahvarfalíkani (sjá kafla 5.2).

³ Ceftazidim og avibactam skiljast út með blóðskilun (sjá kafla 4.9 og 5.2). Lyfjagjöf Zavicefta á blóðskilunardögum skal fara fram eftir að blóðskilun lýkur.

⁴ Ceftazidim/avibactam er samsett lyf í föstu 4:1 hlutfalli og ráðleggingar um skammta eru byggðar á ceftazidim þættinum eingöngu (sjá kafla 6.6).

Skammtar handa börnum á aldrinum 3 mánaða til < 2 ára með kreatínínúthreinsun (CrCL) ≤ 50 ml/mín./1,73 m²

Tafla 6 Ráðlagður skammtur fyrir börn á aldrinum 3 mánaða til < 2 ára með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCL)¹ ≤ 50 ml/mín./1,73 m²

Aldurs- hópur ⁴	Áætlað CrCL (ml/mín./1,73 m ²)	Skammtur af ceftazidimi /avibactami ^{2,3}	Tíðni	Innrennslist ími
6 mánaða til < 2 ára	31 til 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Á 8 klst. fresti	2 klst.
3 til < 6 mánaða		20 mg/kg/5 mg/kg	Á 8 klst. fresti	
6 mánaða til < 2 ára	16 til 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Á 12 klst. fresti	
3 til < 6 mánaða		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Á 12 klst. fresti	

¹ Reiknað með því að nota Schwartz formúlu fyrir börn (Schwartz bedside formula).

² Ráðleggingar um skammta eru byggðar á lyfjahvarfálíkani (sjá kafla 5.2).

³ Ceftazidim/avibactam er samsett lyf í föstu 4:1 hlutfalli og ráðleggingar um skammta eru byggðar á ceftazidim þættinum eingöngu (sjá kafla 6.6).

⁴ Sjúklingar sem voru rannsakaðir á aldrinum 3 til 12 mánaða voru fullburða (≥ 37 vikna meðganga).

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að ráðleggja skammtaáætlun fyrir börn á aldrinum 3 mánaða til < 2 ára sem eru með CrCL < 16 ml/mín./1,73 m².

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að ráðleggja skammtaáætlun fyrir börn frá fæðingu til 3 mánaða aldurs sem eru með merki um skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagiöf

Til notkunar í bláæð.

Zavicefta er gefið með innrennsli í bláæð á 120 mínútum í viðeigandi innrennslisrúmmáli (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir einhverju bakteríulyfi af cefalosporin flokki.

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðafnæmisviðbrögð, alvarleg húðviðbrögð) fyrir einhverri annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja (t.d. penicillini, monobactami eða carbapenemum).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð eru hugsanleg (sjá kafla 4.3 og 4.8). Ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir skal hætta meðferð með Zavicefta samstundis og hefja viðeigandi bráðameðferð.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum sem þróuðust yfir í Kounis-heilkenni (bráða krampa í kransæðum vegna ofnæmis sem geta leitt til hjartadreps, sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð er hafin skal ganga úr skugga um hvort sjúklingurinn hafi sögu um ofnæmisviðbrögð við ceftazidimi, við öðrum cefalosporinum eða einhverri annarri tegund beta-laktam bakteríulyfja. Gæta skal varúðar ef ceftazidim/avibactam er gefið sjúklingum með sögu um ofnæmi sem ekki er alvarlegt, fyrir penicillinum, monobactamlyfjum eða carbapenemum.

Niðurgangur af völdum *Clostridioides difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi af völdum *Clostridioides difficile* við notkun ceftazidims/avibactams og getur alvarleiki verið á bilinu vægur til lífshættulegur. Hafa skal þessa sjúkdómsgreiningu í huga hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á gjöf Zavicefta stendur eða í kjölfar hennar (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð með Zavicefta og gefa sértæka meðferð við *Clostridioides difficile*. Ekki má gefa lyf sem hindra þarmahreyfingar.

Skert nýrnastarfsemi

Brothvarf ceftazidims og avibactams er um nýru, því skal minnka skammtinn í samræmi við hversu mikið skert nýrnastarfsemi er (sjá kafla 4.2). Stöku sinnum hefur verið greint frá taugafræðilegum afleiðingum, þ.m.t. skjálfta, vöðvarkjörkrampa, síflogum án krampa, krampa, heilakvilla og dái, við notkun ceftazidims þegar skammturinn hefur ekki verið minnkaður hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að fylgjast náið með áætlaðri kreatínínúthreinsun. Hjá sumum sjúklingum getur kreatínínúthreinsun sem er metin út frá kreatíníni í sermi breyst fljótt, sérstaklega snemma í meðferð sýkingarinnar.

Eiturverkanir á nýru

Samhliðameðferð með stórum skömmtum af cefalosporinum og lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru, eins og aminoglycosidum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. furosemídi), getur haft aukaverkanir á nýrnastarfsemi.

Mótefnavending á beinu andglóbúlínprófi (DAGT eða Coombs próf) og hugsanleg hætta á rauðalosblóðleysi

Notkun ceftazidims/avibactams getur valdið því að beint andglóbúlínpróf verði jákvætt (DAGT eða Coombs próf) sem getur truflað krossprófun á blóði og/eða getur valdið sjálfnæmisrauðalosblóðleysi af völdum lyfja (sjá kafla 4.8). Þó að mótefnavending á beinu andglóbúlínprófi hjá sjúklingum sem fengu Zavicefta væri mjög algeng í klínískum rannsóknum (áætlað bil mótefnavendingar í III. stigs rannsóknum var 3,2% til 20,8% hjá sjúklingum með neikvætt Coombs próf í upphafi og a.m.k. eitt próf í eftirfylgni) voru engin merki um blóðlýsu hjá sjúklingum sem mynduðu jákvæð bein andglóbúlínpróf meðan á meðferð stóð. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að rauðalosblóðleysi geti komið fyrir í tengslum við meðferð með Zavicefta. Rannsaka á þennan möguleika hjá sjúklingum þar sem blóðleysi kemur fram meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með Zavicefta.

Takmörkun klínískra gagna

Klínískar rannsóknir á verkun og öryggi Zavicefta hafa verið gerðar á flóknum sýkingum í kviðarholi, flóknum þvagfærasýkingum og lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi (þ.m.t. öndunarvélatengdri lungnabólgu).

Flóknar sýkingar í kviðarholi hjá fullorðnum

Í tveimur rannsóknum á sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi var algengasta greiningin (um það bil 42%) sprunginn botnlangi eða ígerð við botnlanga. Um það bil 87% sjúklinga voru með APACHE II stig ≤ 10 og 4% voru með blóðsýkingu (bacteraemia) í upphafi. Dauðsfall varð hjá 2,1% (18/857) sjúklinga sem fengu Zavicefta og metronidazol og hjá 1,4% (12/863) sjúklinga sem fengu meropenem.

Í undirhópi með grunnildi kreatínínúthreinsunar 30 til 50 ml/mín. varð dauðsfall hjá 16,7% (9/54) sjúklinga sem fengu Zavicefta og metronidazol og hjá 6,8% (4/59) sjúklinga sem fengu meropenem. Sjúklingar með kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín. fengu lægri skammt af Zavicefta en ráðlagður er hjá sjúklingum í þessum undirhópi.

Flóknar þvagfærasýkingar hjá fullorðnum

Í tveimur rannsóknum á sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar voru 381/1091 (34,9 %) sjúklingar með flóknar þvagfærasýkingar án nýra- og nýraskjódubólgu í upphafi rannsóknar en 710 (65,1%) voru með bráða nýra- og nýraskjódubólgu (mMITT þýði). Samtals 81 sjúklingur (7,4%) með flókna þvagfærasýkingu var með blóðsýkingu í upphafi.

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi (þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga) hjá fullorðnum

Í einni rannsókn hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi voru 280/808 (34,7%) með öndunarvélatengda lungnabólgu og 40/808 (5%) voru með blóðsýkingu við upphaf rannsóknar.

Sjúklingar með takmarkaða meðferðarmöguleika

Notkun ceftazidims/avibactams til meðferðar hjá sjúklingum með sýkingar af völdum Gram-neikvæðra loftháðra sýkingarvalda með takmarkaða meðferðarmöguleika er byggð á reynslu af ceftazidimi einu og sér og á greiningu á lyfjahvarfa/lyfhrifa tengslum ceftazidims/avibactams (sjá kafla 5.1).

Virknisvið ceftazidimids/avibactams

Ceftazidim hefur litla eða enga virkni gegn meirihluta Gram-jákvæðra baktería og loftfælinna baktería (sjá kafla 4.2 og 5.1). Nota ætti viðbótar bakteríulyf þegar þekkt er eða grunur er um að þessir sýkingarvaldar stuðli að sýkingarferlinu.

Í hömlunarsviði avibactams eru mörg ensímanna sem óvirkja ceftazidim, þ.á m. beta-laktamasi af Ambler flokki A og beta-laktamasi af flokki C. Avibactam hamlar ekki ensímum af flokki B (málm-beta-laktamasar) og getur ekki hamlað mörgum ensímum af flokki D (sjá kafla 5.1).

Ónæmir sýklar

Langtíma notkun getur leitt til ofvaxtar á ónæmum sýklum (t.d. enterokokkum, sveppum), sem getur gert hlé á meðferð nauðsynlegt eða aðrar viðeigandi aðgerðir.

Milliverkanir við rannsóknastofupróf

Ceftazidim gæti truflað aðferðir sem byggja á afoxun kopars (Benedicts, Fehlings, Clinitest) til að greina sykur í þvagi og gæti valdið fölsku jákvæðu svari. Ceftazidim truflar ekki ensímpróf fyrir sykri í þvagi.

Natríumskert mataræði

Lyfið inniheldur u.þ.b. 146 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 7,3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Hámarks ráðlagður dagskammtur af þessu lyfi jafngildir 22,2% af ráðlagðri hámarksneyslu natríums á dag skv. WHO. Zavicefta telst innihalda mikið natríum. Taka þarf tillit til þessa þegar Zavicefta er gefið sjúklingum sem eru á natríumskertu mataræði.

Zavicefta má þynna með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 6.6) og það skal hafa í huga í tengslum við heildarmagn natríums sem sjúklingnum verður gefið.

Börn

Hætta á ofskömmtun er hugsanleg, einkum hjá börnum frá fæðingu til yngri en 12 mánaða. Gæta skal varúðar þegar skammtarúmmálið er reiknað (sjá kafla 4.9 og 6.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro er avibactam hvarfefni OAT1 og OAT3 ferja sem gæti átt þátt í virkri upptöku avibactams úr blóði og því haft áhrif á útskilnað þess. Probenecid (öflugur OAT hemill) hamlar þessari upptöku um 56% til 70% *in vitro* og gæti þess vegna breytt brotthvarfi avibactams. Vegna þess að klínískar rannsóknir á milliverkunum avibactams og probenecids hafa ekki verið gerðar er samhliðanotkun avibactams og probenecids ekki ráðlögð.

Avibactam sýndi ekki marktæka hömlun á sýtókróm P450 ensímum *in vitro*. Avibactam og ceftazidim sýndu ekki örvun á sýtókróm P450 *in vitro* við klínískt mikilvæga þéttni. Á klínískt mikilvæga útsetningarbilinu hömluðu avibactam og ceftazidim ekki aðalferjum nýrna eða lifrar, því er talinn lítill möguleiki á milliverkunum milli þessara ferla.

Klínísk gögn hafa sýnt fram á að engin milliverkun er milli ceftazidims og avibactams, og milli ceftazidims/avibactams og metronidazols.

Aðrar tegundir milliverkana

Samhliðameðferð með háum skömmtum af cefalosporinum og lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru, eins og aminoglycosidum eða öflugum þvagræsilyfjum (t.d. furosemídi), getur haft aukaverkanir á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Chloramphenicol hemur virkni ceftazidims og annarra cefalosporina *in vitro*. Ekki er vitað hvort þetta hefur klíníska þýðingu en vegna möguleikans á hamlandi áhrifum *in vivo* á að forðast samhliðanotkun þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrannsóknir með ceftazidími benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Dýrannsóknir með avibactami hafa sýnt eiturverkanir á æxlun án vísbendinga um vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Ceftazidim/avibactam á aðeins að nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ceftazidim skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er vitað hvort avibactam skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ceftazidimi/avibactami.

Frjósemi

Áhrif ceftazidims/avibactams á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi úr dýrarannsóknum með ceftazidimi. Dýrarannsóknir með avibactami benda ekki til skaðlegra áhrifa með tilliti til frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir geta komið fyrir (t.d. sundl) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eftir lyfjagjöf Zavicefta (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í sjö II. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum fengu 2.024 fullorðnir meðferð með Zavicefta. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með Zavicefta voru jákvæð bein Coombs próf, ógleði og niðurgangur. Ógleði og niðurgangur voru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil.

Tafla með aukaverkunum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með ceftazidimi einu og sér og/eða í öllum II. stigs og III. stigs rannsóknunum með Zavicefta. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Tíðniflokkun er fengin frá aukaverkunum og/eða frávikum á rannsóknarstofu sem geta mögulega haft klíniska þýðingu, og er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 7 Tíðni aukaverkana eftir líffæraflokkum

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking (þ.m.t. leggangabólga og þruska í munni)	Ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> Sýndarhimnu-ristilbólga		
Blóð og eitlar	Jákvæð bein Coombs próf	Rauðkyrningager Blóðflagnager Blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Fjölgun eitilfrumna í blóði		Kyrningaleysi Rauðalosblóðleysi
Ónæmiskerfi					Bráðaofnæmisviðbrögð
Taugakerfi		Höfuðverkur Sundl	Náladofi		
Hjarta					Kounis-heilkenni ^{a,*}
Meltingarfæri		Niðurgangur Kviðverkur Ógleði Uppköst	Bragðskynstruflun		
Lifur og gall		Hækkun á alanin aminotransferasa Hækkun á aspartat aminotransferasa Hækkun á alkalískum fosfátasa í blóði Hækkun á gamma-glutamyl-transferasa Hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði			Gula
Húð og undirhúð		Dröfnu-örðu-útbrot Ofsakláði Kláði			Eitrunardreplos húðþekju Stevens-Johnson heilkenni Regnbogaroðapot Ofnæmisbjúgur Lyfjaviðbrögð með rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS)

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri			Hækkun á kreatíníni í blóði Hækkun á þvagefni í blóði Bráð nýrnabilun	Píplu- og millivefs-nýrnabólga	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Segamyndun á stungustað Bláæðabólga á stungustað Hiti			

* Aukaverkanir sem hafa komið fram eftir markaðssetningu.

^a Brátt kransæðaheilkenni sem tengist ofnæmisviðbrögðum.

Börn

Frá fæðingu til yngri en 3 mánaða

Mat á öryggi hjá nýburum og ungbörnum yngri en 3 mánaða er byggt á öryggisupplýsingum úr einni klíniskri rannsókn þar sem 46 sjúklingum (frá fæðingu til yngri en 3 mánaða) var gefið Zavicefta. Á heildina litið voru aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá þessum 46 börnum í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir Zavicefta hjá eldri sjúklingahópum (þ.e. börnum frá 3 mánaða aldri og fullorðnum).

3 mánaða og eldri

Mat á öryggi hjá börnum 3 mánaða og eldri er byggt á öryggisupplýsingum úr tveimur rannsóknum þar sem 61 sjúklingi (á aldrinum frá 3 ára til yngri en 18 ára) með flóknar sýkingar í kviðarholi og 67 sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar (á aldrinum frá 3 mánaða til yngri en 18 ára) var gefið Zavicefta. Á heildina litið var öryggi hjá þessum 128 börnum svipað og það sem kom fram hjá fullorðnum með flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun með ceftazidimi/avibactami getur haft taugafræðilegar afleiðingar þ.m.t. heilakvilla, krampa og dá, af völdum ceftazidims.

Minnka má sermisþéttni ceftazidims með blóðskilun eða kviðskilun. Á 4 klst. blóðskilunartíma var 55% af avibactamskammti fjarlægður.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteriulyf til altækrar notkunar, önnur beta-laktam bakteriulyf, þriðja kynslóð cefalósporína, ATC-flokkur: J01DD52

Verkunarháttur

Ceftazidim hindrar myndun peptidoglycan bakteríuveggjar eftir bindingu við penicillin-bindiprótein (PBP), sem leiðir til sundrunar bakteríuveggjar og dauða bakteríunnar. Avibactam er beta-laktamasahemill, ekki af beta-laktamgerð, sem verkar með því að mynda samgild tengi við ensímið sem er stöðugt gegn vatnsrofi. Það hamlar bæði Ambler beta-laktamösum af flokki A og flokki C og sumum ensímum af flokki D, þ.á m. beta-laktamösum með útvíkkað virknisvið (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL), KPC og OXA-48 carbapenemösum og AmpC ensímum. Avibactam hamlar ekki ensímum af flokki B (málm-beta-laktamasar) og getur ekki hamlað mörgum ensímum af flokki D.

Ónæmi

Ónæmisferlar baktería sem geta hugsanlega haft áhrif á ceftazidim/avibactam geta verið stökkbreytt eða áunnin penicillin-bindiprótein, minna gegndræpi ytri himnu fyrir öðru hvoru efnanna, virkt útflæði á öðru hvoru efnanna og beta-laktamasa ensím sem hömlun avibactams verkar ekki á og geta valdið vatnsrofi á ceftazidimi.

Bakteríudrepani verkun samhliða öðrum bakteriulyfjum

Hvorki var sýnt fram á samverkun né mótverkun í *in vitro* rannsóknum á samsettri lyfjagjöf ceftazidims/avibactams og metronidazols, tobramysins, levofloxasins, vancomysins, linezolid, colistins og tigecyclins.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarksheftistyrks (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)) samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) fyrir ceftazidim/avibactam er að finna á eftirfarandi vefsíðu:

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

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Örverueyðandi áhrif ceftazidims gegn sérstökum sýklum hafa reynst vera með mesta samsvörun við hlutfall tíma sem þéttni óbundins lyfs er yfir lágmarksheftistyrk ceftazidims/avibactams á skammtabilinu (%fT >MIC af ceftazidim/avibactam). Fyrir avibactam er PK-PD stuðull hlutfall tíma sem þéttni óbundins lyfs er yfir þröskuldsþéttni á skammtabilinu (%fT >C_T).

Klínísk verkun gegn tilteknum sýklum

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á verkun gegn eftirfarandi sýklum sem voru næmir fyrir ceftazidimi/avibactami *in vitro*.

Flóknar sýkingar í kviðarholi

Gram-neikvæðar bakteríur

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

- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Flóknar þvagfærasýkingar

Gram-neikvæðar örverur

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

Lungnabólga sem smitast hefur á sjúkrahúsi, þ.m.t. öndunarvélatengd lungnabólga

Gram-neikvæðar örverur

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

Klínísk verkun hefur ekki verið staðfest gegn eftirvarandi sýklum sem geta átt við samþykktar ábendingar þó að rannsóknir *in vitro* bendi til þess að þeir geti verið næmir fyrir ceftazidimi/avibactami ef áunnir ónæmisferlar eru ekki til staðar.

Gram-neikvæðar örverur

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

In-vitro upplýsingar benda til þess að eftirfarandi tegundir sé ekki næmar fyrir ceftazidimi/avibactami.

- *Staphylococcus aureus* (sem er næmur og ónæmur fyrir methicillini)
- Loftfælnar örverur
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Börn

Frá fæðingu til yngri en 3 mánaða

Zavicefta hefur verið metið hjá börnum frá fæðingu til yngri en 3 mánaða í stig 2a, opinni klínískri rannsókn án slembiröðunar í tveimur hlutum (hluti A og B) hjá sjúklingum með grun um eða staðfestar sýkingar af völdum Gram-neikvæðra sýkla. Í hluta A var notaður einn skammtur til að meta upplýsingar um lyfjahvörf (aðalmarkmið) og meta öryggi og þol (aukamarkmið) fyrir ceftazidimi/avibactami. Í hluta B voru notaðir margir skammtar til að meta öryggi og þol (aðalmarkmið) en upplýsingar um lyfjahvörf og verkun voru aukamarkmið. Verkun var eingöngu lýsandi endapunktur. Hlutfall klíníks bata eða klínískra framfara í hluta B var 81,0% (17/21) í prófi til að staðfesta árangur meðferðar (test of cure) (ITT þýði) og 75,0% (12/16) í prófi til að staðfesta árangur meðferðar (test of cure) (aðlagð ITT þýði). Hlutfall örverufræðilegrar upprætingar eða áætlaðrar upprætingar í prófi til að staðfesta árangur meðferðar (micro-ITT þýði) var 80% (8/10).

3 mánaða og eldri

Zavicefta hefur verið metið hjá börnum á aldrinum 3 mánaða til < 18 ára í tveimur II. stigs einblinduðum, slembiröðuðum, klínískum samanburðarrannsóknum, einni hjá sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi og einni hjá sjúklingum með flóknar þvagfærasýkingar. Aðalmarkmiðið í hvorri rannsókn var að meta öryggi og þol fyrir ceftazidimi-avibactami (+/- metronidazol). Aukamarkmið voru meðal annars mat á lyfjahlvörfum og verkun; verkun var lýsandi endapunktur í báðum rannsóknunum. Hlutfall klíníks bata í prófi til að staðfesta árangur meðferðar (test of cure) (ITT þýði) var 91,8% (56/61) fyrir Zavicefta samanborið við 95,5% (21/22) fyrir meropenem hjá börnum með flóknar sýkingar í kviðarholi. Hlutfall örverufræðilegrar upprætingar í prófi til að staðfesta árangur meðferðar (micro-ITT þýði) var 79,6% (43/54) fyrir Zavicefta samanborið við 60,9% (14/23) fyrir cefepim hjá börnum með flóknar þvagfærasýkingar.

5.2 Lyfjahlvörf

Dreifing

Próteinbinding ceftazidims hjá mönnum er u.þ.b. 10% og avibactams u.þ.b. 8%. Dreifingarrúmmál ceftazidims við jafnvægi voru u.þ.b. 17 l og avibactams u.þ.b. 22 l, hjá heilbrigðum fullorðnum eftir marga skammta af 2 g/0,5 g ceftazidim/avibactam í innrennsli yfir 2 klst. á 8 klst. fresti. Bæði ceftazidim og avibactam komast í vökva í þekjuvef í berkjum hjá mönnum (human bronchial epithelial lining fluid, ELF) að sama marki með þéttni u.þ.b. 30% af því sem er í blóðvökva. Tímasnið þéttni í ELF og plasma er svipað.

Ceftazidim kemst illa yfir heilbrigðan blóð-heila-þröskuld. Þéttni ceftazidims er 4 til 20 mg/l eða hærri í heila- og mænuvökva þegar heilahimnurnar eru bólgnar. Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á hvort avibactam kemst yfir blóð-heila-þröskuld, hins vegar var útsetning í heila- og mænuvökva, hjá kaninum með bólgnar heilahimnur, fyrir ceftazidimi 43% og avibactami 38% af plasma AUC. Ceftazidim fer auðveldlega yfir fylgju og skilst út í brjóstamjól.

Umbrot

Ceftazidim umbrotnar ekki. Umbrot á avibactam sást ekki í lifrarsýnum manna (netbólur og lifrarfrumur). Óbreytt avibactam var stærsti lyfjatengdi þátturinn í mannaplasmu og þvagi eftir gjöf [¹⁴C]-avibactams.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) fyrir bæði ceftazidim og avibactam er u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf í bláæð. Ceftazidim skilst óbreytt út í þvagi með gauklasíun; u.þ.b. 80-90% af skammtinum skilst út í þvagi á innan við 24 klst. Avibactam skilst óbreytt út í þvagi með nýrnaúthreinsun u.þ.b. 158 ml/mín., sem bendir til virkrar pípluseytingar til viðbótar við gauklasíun. U.þ.b. 97% af avibactam skammtinum skilst út í þvagi, 95% á innan við 12 klst. Minna en 1% af ceftazidimi skilst út í galli og minna en 0,25% af avibactami skilst út í hægðum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf bæði ceftazidims og avibactams eru u.þ.b. línuleg á skammtabilinu sem var rannsakað (0,05 g til 2 g) í stakri lyfjagjöf í bláæð. Uppsöfnun á ceftazidimi eða avibactami sást ekki að neinu marki eftir mörg innrennsli í bláæð með 2 g/0,5 g af ceftazidimi/avibactami á 8 klst. fresti í allt að 11 sólarhringa hjá heilbrigðum fullorðnum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf ceftazidims og avibactams er minna hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Meðalaukning á AUC fyrir avibactam eru 3,8-föld og 7-föld hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Væg til miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ceftazidims hjá einstaklingum sem fengu 2 g í bláæð á 8 klst. fresti í 5 sólarhringa, svo framarlega sem nýrnastarfsemi var ekki skert. Lyfjahvörf ceftazidims hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið staðfest. Lyfjahvörf avibactams hjá sjúklingum með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Vegna þess að ceftazidim og avibactam virðast ekki gangast undir mikil umbrot í lifur er ekki búist við því að skert lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á altæka úthreinsun á báðum virku efnunum.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Minni úthreinsun á ceftazidimi sást hjá öldruðum sjúklingum sem var fyrst og fremst vegna aldurstengdrar minnkunar á úthreinsun nýrna á ceftazidimi. Meðal helmingunartími brotthvarfs ceftazidims var á bilinu 3,5 til 4 klst. eftir stakan 2 g skammt í bláæð á 12 klst. fresti hjá öldruðum sjúklingum 80 ára eða eldri.

Eftir stakan 500 mg skammt af avibactami í bláæð sem var gefinn sem 30 mínútna innrennsli í bláæð var helmingunartími avibactams hjá þeim öldruðu lengri, sem getur verið vegna aldurstengdrar minnkunar á úthreinsun nýrna.

Börn

Lyfjahvörf ceftazidims og avibactams voru rannsökuð hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til < 18 ára með grun um eða staðfestar sýkingar, eftir stakan skammt af ceftazidimi 50 mg/kg og avibactami 12,5 mg/kg handa sjúklingum sem vógu < 40 kg eða Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 grömm og avibactam 0,5 grömm) handa sjúklingum sem vógu ≥ 40 kg. Plasmabéttni ceftazidims og avibactams var svipuð í öllum fjórum aldurshópum rannsóknarinnar (3 mánaða til < 2 ára, 2 til < 6 ára, 6 til < 12 ára og 12 til < 18 ára). AUC_{0-t} og C_{max} gildi fyrir ceftazidim og avibactam í tveimur eldri hópunum (börn á aldrinum 6 til < 18 ára), þar sem tekin voru fleiri lyfjahvarfasýni, voru svipuð og þau sem sáust hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi sem fengu Zavicefta 2 g/0,5 g. Upplýsingar úr þessari rannsókn og báðum II. stigs rannsóknunum hjá börnum með flóknar sýkingar í kviðarholi og flóknar þvagfærasýkingar voru teknar saman með upplýsingum um lyfjahvörf hjá fullorðnum (I. stig til III. stig) til uppfærslu á þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem var notað við hermun til að meta hvernig gengi að ná markgildi fyrir lyfjahvörf/lyfhrif- hlutfall. Niðurstöður hermunar sýndu að ráðlagðar skammtaáætlanir handa börnum með flóknar sýkingar í kviðarholi, flóknar þvagfærasýkingar og lungnabólgu sem smitast hefur á sjúkrahúsi/öndunarvélatengda lungnabólgu, þar með talið skammtaáðlaganir handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, ollu altækri útsetningu og gildum fyrir það hvort lyfjahvörf/lyfhrif hefðu náðst sem voru svipuð og hjá fullorðnum við samþykktan skammt Zavicefta sem nam 2 g/0,5 g sem gefinn var á 2 klst., á 8 klst. fresti.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun ceftazidims ásamt avibactami hjá börnum 3 mánaða til < 6 mánaða. Ráðlagðar skammtaáætlanir eru byggðar á hermun með lyfjahvarfalíkönunum (final population PK models). Hermun sýndi að ráðlagðar skammtaáætlanir ollu sambærilegum útsetningum og hjá öðrum aldurshópum þar sem markgildi lyfjahvarfa/lyfhrifa náðust hjá > 90%. Byggt á upplýsingum úr klínískum rannsóknum sem er lokið voru engar vísbendingar við ráðlagða skammta um of mikla eða of litla útsetningu hjá einstaklingum á aldrinum 3 mánaða til < 6 mánaða.

Auk þess liggja mjög takmarkaðar upplýsingar fyrir hjá börnum á aldrinum 3 mánaða til < 2 ára með skerta nýrnastarfsemi ($CrCL \leq 50$ ml/mín./1,73 m²) og engar upplýsingar um alvarlega skerta nýrnastarfsemi úr klínískum rannsóknum hjá börnum sem er lokið. Notuð voru þýðislíkön lyfjahvarfa fyrir ceftazidim og avibactam við hermun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf ceftazidims og avibactams voru metin hjá 45 börnum frá fæðingu til yngri en 3 mánaða, með grun um eða staðfestar sýkingar, eftir stakan skammt og marga skammta af ceftazidimi 20 mg/kg og avibactami 5 mg/kg handa sjúklingum frá fæðingu til 28 daga aldurs (þ.m.t. fyrirburar) eða ceftazidimi 30 mg/kg og avibactami 7,5 mg/kg handa sjúklingum eins mánaðar til yngri en 3 mánaða. Plasmabéttni ceftazidims og avibactams var svipuð hjá öllum aldurshópum. Upplýsingar úr þessari

rannsókn voru notaðar til uppfærslu á fyrra þýðislikani fyrir lyfjahvörf og við hermun til að meta líkurnar á að ná viðmiðunargildum fyrir lyfjahvörf/lyfhrif. Þessi hermun sýndi fram á að ráðlagðar skammtaáætlanir handa fullburða nýburum (meðgöngualdur ≥ 37 vikur), fyrirburum (meðgöngualdur 26 vikur til < 31 vika og meðgöngualdur 31 vika til < 37 vikur) og ungbörnum 28 daga til < 3 mánaða, ollu altækri útsetningu og viðmiðunargildum fyrir lyfjahvörf/lyfhrif sem voru svipuð og hjá fullorðnum við samþykktan skammt Zavicefta sem nemur 2 g/0,5 g og er gefinn á 2 klukkustundum., á 8 klst. fresti. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá fyrirburum undir 31 viku meðgöngualdri úr klínískum rannsóknum sem er lokið og skammtaráðleggingar hjá þessum aldurshópi byggja eingöngu á lyfjahvarfalíkönunum.

Kyn og kynþáttur

Kyn eða kynþáttur hafa ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf ceftazidims/avibactams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ceftazidim

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun eða eiturverkunum á erfðafni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með ceftazidimi.

Avibactam

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðafni. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með avibactami.

Eiturverkanir á æxlun

Hjá ungafullum kaninum sem fengu avibactam 300 og 1.000 mg/kg/sólarhring var skammtaháð lægri meðalþyngd fósturs og seinkuð beinmyndun, mögulega tengd eituráhrifum á móður. Útsetning í plasma við NOAEL móður og fósturs (100 mg/kg/sólarhring) benda til miðlungsmikilla til lágra öryggismarka.

Hjá rottum sáust engar aukaverkanir á þroska fósturvísis/fósturs eða frjósemi. Eftir lyfjagjöf avibactams á meðgöngu og mjólkurgjafartíma hjá rottum sáust engin áhrif á lifun unga, vöxt eða þroska, en það var aukning á tíðni víkkunar nýrnaskjóðu og þvaggþípu hjá færri en 10% rottunga við útsetningu móður meiri eða jafnt og u.þ.b. 1,5-falda útsetningu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkarbónat (vatnsfrítt)

6.2 Ósamrýmanleiki

Samrýmanleiki Zavicefta og annarra lyfja hefur ekki verið staðfestur. Ekki á að blanda Zavicefta saman við eða bæta út í lausnir sem innihalda önnur lyf.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Stofn (þurrt duft)

3 ár

Eftir blöndun

Blandað hettuglas á að nota þegar í stað.

Eftir þynningu

Innrennslisþokar

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk 8 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 12 klst. við 2-8°C og síðan í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk > 8 mg/ml til 40 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og mega ekki vera umfram það sem tilgreint er hér fyrir ofan.

Innrennslissprautur

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk > 8 mg/ml til 40 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 6 klst. við að hámarki 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og mega ekki vera lengri en 6 klst. við að hámarki 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

20 ml hettuglas úr gleri (gerð I) lokað með gúmmítappa (halobutyl) og álinnsigli með smelluloki.

Lyfið er fánlegt í pakkningum með 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stofninn (duftið) verður að blanda með vatni fyrir stungulyf og þykknið sem myndast við það þarf síðan tafarlaust að þynna fyrir notkun. Blönduð lausnin er fölgul lausn og án agna.

Zavicefta (ceftazidime/avibactam) er samsett lyf; hvert hettuglas inniheldur 2 g af cefazidimi og 0,5 g af avibactami í föstu 4:1 hlutfalli. Ráðleggingar um skammta eru byggðar á cefazidim þættinum eingöngu.

Viðhafa skal staðlaðar aðferðir með smitgát við blöndun og lyfjagjöf lausnarinnar. Hægt er að útbúa skammta í innrennslispoka eða innrennslissprautu af viðeigandi stærð.

Stungulyf á að skoða með tilliti til agna áður en þau eru gefin.

Hvert hettuglas er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Heildartíminn sem má líða frá því blöndun hefst og þar til undirbúningi innrennslis í bláæð er lokið má ekki vera lengri en 30 mínútur.

Leiðbeiningar um undirbúning skammta handa fullorðnum og börnum í INNRENNSLISPOKA eða í INNRENNSLISSPRAUTU

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð innrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 8-40 mg/ml af cefazidimi. Öllum útreikningum skal vera lokið áður en þessi skref eru hafin.

- **Fyrir börn á aldrinum 3 til 12 mánaða** eru ítarlegar leiðbeiningar til að útbúa lausn með 20 mg/ml styrk (sem nægir í flestum tilvikum) veittar hér fyrir neðan.
 - **Fyrir börn frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða** eru ítarlegar leiðbeiningar til að útbúa lausn með **10 mg/ml styrk** (sem nægir í flestum tilvikum) veittar hér fyrir neðan.
1. Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af cefazidimi)**:
 - a) Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
 - b) Dragið nálina út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
 - c) **Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sóttþreinsun lyfsins).
 2. Útbúið **fullbúna innrennslislausn** (lokastyrkur verður að vera **8-40 mg/ml** af cefazidimi):
 - a) Innrennslispoki: Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni í innrennslispoka sem inniheldur eitt af eftirfarandi: natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf eða Ringer-laktatlausn.
 - b) Innrennslissprauta: Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni ásamt nægilegu rúmmáli af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) yfir í innrennslissprautu.

Sjá töflu 8 hér fyrir neðan.

Tafla 8: Zavicefta skammtar handa fullorðnum og börnum í INNRENNSLISSPRAUTU eða í INNRENNSLISPOKA útbúnir.

Zavicefta skammtur (ceftazidim) ¹	Rúmmál sem draga skal upp úr blönduðu hettuglasi	Endanlegt rúmmál eftir þynningu í innrennslispoka ²	Endanlegt rúmmál í innrennslissprautu ³
2 g	Allt innihaldið (u.þ.b. 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Allir aðrir skammtar	Reiknað rúmmál (ml) byggt á nauðsynlegum skammti: Skammtur (mg cefazidim) ÷ 167,3 mg/ml cefazidim	Rúmmálið (ml) er breytilegt eftir stærð tiltækra innrennslispoka og æskilegum lokastyrk (verður að vera 8-40 mg/ml af cefazidimi)	Rúmmálið (ml) er breytilegt eftir stærð tiltækra innrennslissprauta og æskilegum lokastyrk

			(verður að vera 8-40 mg/ml af ceftazidimi)
--	--	--	--

¹ Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

² Þynnið í ceftazidim styrk sem nemur 8 mg/ml með stöðugleika við notkun í allt að 12 klst. við 2 - 8°C, og síðan í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C (þ.e. þynnið 2 g skammt af ceftazidimi í 250 ml, 1 g skammt af ceftazidimi í 125 ml, 0,75 g skammt af ceftazidimi í 93 ml, o.s.frv.). Allir aðrir ceftazidim styrkir (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) eru með stöðugleika við notkun í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

³ Þynnið í ceftazidime styrk sem nemur ≥ 8 mg/ml til 40 mg/ml með stöðugleika við notkun í allt að 6 klst. við að hámarki 25°C.

Börn á aldrinum 3 til 12 mánaða

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð innrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi (sem nægir í flestum tilvikum). Hægt er að blanda annan styrk en lokastyrkur verður að vera á bilinu 8-40 mg/ml af ceftazidini.

- Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af ceftazidini)**:
 - Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
 - Dragið nálina út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
 - Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sótthreinsun lyfsins).
- Útbúið **fullbúna innrennslislausn** með lokastyrk **20 mg/ml** af ceftazidimi):
 - Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni ásamt nægilegu rúmmáli af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) yfir í innrennslissprautu.
 - Sjá töflur 9, 10 og 11 hér fyrir neðan til að staðfesta útreikningana. Sýnd gildi eru áætluð þar sem nauðsynlegt getur reynst að námunda að næstu kvarðamerkingu á sprautu í viðeigandi stærð. Athugið að töflurnar ná EKKI til allra mögulegra reiknaðra skammta en hægt er að nota þær til að áætla u.þ.b. rúmmálið til að sannreyna útreikning.

Tafla 9: Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) > 50 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 50 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 40 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Tafla 10: Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) 31 til 50 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 25 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 20 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Tafla 11: Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) 16 til 30 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 18,75 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 15 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Börn frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða:

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð stofninnrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 10 mg/ml af ceftazidimi sem hentar við gjöf skammta sem eru minni en 250 mg handa börnum frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða. Hægt er að blanda annan styrk en lokastyrkur verður að vera á bilinu 8-40 mg/ml af ceftazidini.

1. Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af ceftazidini)**:
 - a) Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
 - b) Dragið nálna út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
 - c) **Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sótthreinsun lyfsins).
2. Útbúið **stofninnrennslislausn** með lokastyrk **10 mg/ml af ceftazidimi**:
 - a) Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja 3 ml af blandaðri lausn yfir í innrennslispoka eða sprautu sem inniheldur 47 ml af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) til að fá lokarúmmál sem nemur 50 ml.
 - b) Blandið vandlega (t.d. með því að snúa innrennslispokanum varlega á hvolf eða nota millistykki á sprautu til að færa lausnina varlega fram og til baka a.m.k. 5 sinnum á milli tveggja sprauta).
 - c) Flytjið viðeigandi rúmmál af **10 mg/ml af ceftazidim stofnlausn** í innrennslissprautu. Sjá í töflu 12 hér fyrir neðan rúmmál stofnlausnar sem skal flytja í innrennslissprautuna og sem á að gefa. Sýnd gildi eru áætluð þar sem nauðsynlegt getur reynst að námunda að næstu kvarðamerkingu á sprautu í viðeigandi stærð.

Athugið að töflurnar ná EKKI til allra mögulegra reiknaðra skammta en hægt er að nota þær til að áætla u.þ.b. rúmmálið til að sannreyna útreikning.

Tafla 12: Skammtar Zavicefta handa börnum frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða með notkun 50 ml stofnlausnar af Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 10 mg/ml af ceftazidimi), sem var útbúin með 3 ml af blandaðri lausn sem dregin er úr hettuglasinu og bætt í 47 ml af þynni.

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál 10 mg/ml (ceftazidim) stofnlausnar sem á að gefa (ml)
Fullburða ungbörn (meðganga ≥ 37 vikur) frá > 28 daga til < 3 mánaða	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
EÐA Fyrirburar frá > 44 vikna til < 53 vikna aldur frá síðustu tíðablæðingum	30 mg/kg af ceftazidimi	8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
		8	240
Fullburða nýburar (meðganga ≥ 37 vikur) frá fæðingu til ≤ 28 daga	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
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
EÐA Fyrirburar og ungbörn frá 26 til ≤ 44 vikna aldur frá síðustu tíðablæðingum	20 mg/kg af ceftazidimi	3	60
		3,5	70
		4	80
		4,5	90
		4,5	90
		4,5	90
		4,5	90
		4,5	90
		4,5	90
		4,5	90

	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1109/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júní 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
ceftazidim/avibactam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur cefazidim pentahýdrat sem jafngildir 2 g cefazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.

3. HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur mikið natríum (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðilnum).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Þynnið fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1109/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g þykknisstofn
ceftazidim/avibactam
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

ceftazidim 2 g/avibactam 0,5 g

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zavicefta 2 g/0,5 g stofn fyrir innrennslispykkni, lausn ceftazidim/avibactam

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zavicefta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zavicefta
3. Hvernig nota á Zavicefta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zavicefta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zavicefta og við hverju það er notað

Upplýsingar um Zavicefta

Zavicefta er sýklalyf sem inniheldur tvö virk efni, ceftazidim og avibactam.

- Ceftazidim tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast cefalosporin. Það getur drepit margar tegundir af bakteríum.
- Avibactam er „beta-laktamasa hemill“ sem hjálpar ceftazidimi að drepa sumar bakteríur sem það getur ekki drepit eitt og sér.

Við hverju er Zavicefta notað

Zavicefta er notað hjá fullorðnum og börnum frá fæðingu til að meðhöndla:

- sýkingar í maga og þörmum (kviðarholi)
- sýkingar í þvagblöðru eða nýrum, svokallaðar „þvagfærasýkingar“
- sýkingu í lungum sem kallast „lungnabólga“
- sýkingar af völdum baktería sem önnur sýklalyf geta hugsanlega ekki drepit

Zavicefta er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla sýkingar í blóði í tengslum við sýkingar í kviðarholi, þvagfærasýkingar eða lungnabólgu.

Hvernig Zavicefta virkar

Zavicefta virkar með því að drepa ákveðnar tegundir af bakteríum, sem geta valdið alvarlegum sýkingum.

2. Áður en byrjað er að nota Zavicefta

Ekki má nota Zavicefta ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir ceftazidimi, avibactami eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum cefalosporin sýklalyfjum
- þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við öðrum sýklalyfjum sem tilheyra penicillinum eða carbapenemum

Ekki nota Zavicefta ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Zavicefta.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zavicefta er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð (jafnvel aðeins húðútbrot) vegna annarra sýklalyfja sem tilheyra penicillinum eða carbapenemum
- þú ert með nýrnasjúkdóm – lækinn gæti gefið þér minni skammt til að tryggja að þú fái ekki of mikið af lyfinu. Það gæti valdið einkennum eins og krömpum (sjá kaflann **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**)

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar Zavicefta.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur.

Aðrar sýkingar

Það er dálítill möguleiki á að þú gætir fengið aðra sýkingu af völdum annarrar bakteríu meðan á meðferð með Zavicefta stendur eða að henni lokinni. Þetta gæti verið þruska (sveppasýking í munni eða á kynfærum).

Rannsóknarstofupróf

Segðu læknum frá því að þú sért að nota Zavicefta ef þú þarft að gangast undir einhverjar rannsóknir. Það er vegna þess að þú gætir fengið óeðlilegar niðurstöður í rannsókn sem kallast „DAGT“ eða „Coombs“. Þessi rannsókn leitar að mótefnum sem berjast gegn rauðu blóðkornunum.

Zavicefta getur einnig haft áhrif á niðurstöður sumra þvagprófana fyrir sykri. Segðu þeim sem tekur sýnið að þú hafir fengið Zavicefta.

Notkun annarra lyfja samhliða Zavicefta

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum frá því áður en þú notar Zavicefta ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- sýklalyf sem kallast chloramphenicol
- tegund sýklalyfja sem kallast aminoglycosid – eins og gentamicin, tobramycin
- þvagræsilyf sem kallast furosemid
- lyf gegn þvagsýrugigt sem kallast probenecid

Segðu læknum frá því áður en Zavicefta er notað ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Zavicefta getur valdið svima. Það getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar tækja eða véla.

Zavicefta inniheldur natríum

Lyfið inniheldur u.þ.b. 146 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 7,3% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðlegginum fyrir fullorðna.

Þeir sem þurfa 3 eða fleiri hettuglös á sólarhring til lengri tíma eiga að ráðfæra sig við lækinn eða lyfjafræðing, sérstaklega ef þeim hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu (natríumskertu) mataræði.

3. Hvernig nota á Zavicefta

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Zavicefta.

Hve mikið á að nota

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er eitt hettuglas (2 g af ceftazidimi og 0,5 g af avibactami) á 8 klst. fresti. Læknirinn mun reikna út skammtinn handa börnum frá fæðingu samkvæmt þyngd og aldri barnsins.

Lyfið er gefið sem innrennsli í bláæð – það mun yfirleitt taka u.þ.b. 2 klst.

Meðferðartími er yfirleitt 5 til 14 sólarhringar, fer eftir tegund sýkingar og hvernig þú svarar meðferð.

Einstaklingar með nýrnasjúkdóm

Ef þú hefur nýrnasjúkdóm gæti læknirinn minnkað skammtinn. Það er vegna þess að Zavicefta fer úr líkamanum um nýrun.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Zavicefta þannig að ólíklegt er að þú fái rangan skammt. Hins vegar skaltu tafarlaust segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú færð aukaverkanir eða heldur að þér hafi verið gefið of mikið af Zavicefta. Ef þú færð of mikið af Zavicefta gæti það haft áhrif á heilann og valdið krömpum og dái.

Ef gleymist að nota Zavicefta

Ef þú heldur að skammtur hafi gleymst skaltu þegar í stað segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Alvarlegar aukaverkanir

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú tekur eftir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum sem eru alvarlegar – þú gætir þurft á lækni meðferð að halda tafarlaust:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð – einkenni geta verið skyndileg bólga í vörum, andliti, hálsi eða tungu, veruleg útbrot eða önnur veruleg húðviðbrögð, erfðleikar við að gleypa eða anda, eða skyndilegur verkur fyrir brjósti (sem getur verið merki um Kounis-heilkenni). Þessi viðbrögð geta verið lífshættuleg.
- niðurgangur sem versnar stöðugt eða hættir ekki, eða hægðir sem innihalda blóð eða slím – þetta getur komið fyrir meðan á meðferð með Zavicefta stendur eða eftir að hún er stöðvuð. Ekki taka lyf sem stöðva eða hægja á iðrahreyfingum ef þetta gerist.

Þú skalt tafarlaust láta læknum vita ef þú tekur eftir einhverri af alvarlegu aukaverkunum hér á undan.

Aðrar aukaverkanir

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú tekur eftir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar: (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- óeðlilegar niðurstöður á rannsókn sem kallast „DAGT“ eða „Coombs“. Þessi rannsókn leitar að mótefnum sem berjast gegn rauðu blóðkornunum. Þetta getur hugsanlega valdið blóðleysi (sem getur valdið þreytu) og gulu (gulnun húðar og augna)

Algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- sveppasýkingar, þ. á m. í munni og leggöngum
- breyting á fjölda sumra tegunda af blóðfrumum (kallaðar rauðkyrningar og blóðflögur) - sést í blóðrannsókn

- höfuðverkur
- svimi
- ógleði eða uppköst
- kviðverkur
- niðurgangur
- aukning á magni sumra ensíma sem framleidd eru í lifur - sést í blóðrannsóknnum
- upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)
- kláði
- roði, verkur eða bólga á staðnum sem Zavicefta er gefið í bláæð
- hiti

Sjaldgæfar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- fjölgun tegundar blóðfrumna (kallaðar eítílfrumur) - sést í blóðrannsóknnum
- fækkun sumra tegunda blóðfrumna (kallaðar hvítfrumur) - sést í blóðrannsóknnum
- náladofi eða dofi
- vont bragði í munnum
- aukning á gildum sumra efna í blóði (kallast kreatínín og þvagefni). Þau sýna hversu vel nýrun starfa.

Koma örsjaldan fyrir: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum)

- bólga í hluta nýrans sem skerðir eðlilega starfsemi þess

Tíðni ekki þekkt: (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- marktæk minnkun á tegund hvítra blóðfrumna sem berst gegn sýkingum - sést í blóðrannsóknnum
- fækkun rauðra blóðfrumna (rauðalosblóðleysi) - sést í blóðrannsóknnum
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá **Alvarlegar aukaverkanir** hér á undan)
- gulnun á augnhvítum eða húð
- skyndileg veruleg útbrot eða blóðrumyndun eða flögnun húðar, mögulega fylgir hár hiti eða liðverkir (þetta geta verið einkenni um alvarlegri sjúkdóma svo sem eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt eða ástand sem kallað er DRESS, lyfjaviðbrögð með rauðkyrningageri og altækum einkennum)
- bólga undir húð, sérstaklega á vörum og kringum augun

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú tekur eftir einhverri af aukaverkunum hér á undan.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.** Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zavicefta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zavicefta inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru ceftazidim og avibactam. Hvert hettuglas inniheldur ceftazidim pentahydrat sem jafngildir 2 g ceftazidim og avibactam natríum sem jafngildir 0,5 g avibactam.
- Annað innihaldsefni er natríumkarbónat (vatnsfrítt) (sjá kafla 2 „Zavicefta inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Zavicefta og pakkningastærðir

Zavicefta er hvítur til gulur stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi. Það er fánlegt í pakkningum með 10 hettuglösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum :

Mikilvægt: Vinsamlega lesið samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfinu er ávísað.

Rannsóknir á samrýmanleika Zavicefta með öðrum lyfjum hafa ekki verið gerðar. Ekki má blanda Zavicefta saman við eða bæta því við lausnir sem innihalda önnur lyf.

Stofninn (duftið) verður að blanda með vatni fyrir stungulyf og þykknið sem myndast við það þarf síðan tafarlaust að þynna fyrir notkun. Blönduð lausnin er fölgul og án agna.

Blandið varlega og kannið hvort innihaldið sé að fullu uppleyst. Stungulyf á að skoða með tilliti til agna áður en þau eru gefin.

Innrennsliðspokar

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk 8 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 12 klst. við 2 - 8°C og síðan í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk > 8 mg/ml til 40 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust, nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og mega ekki vera umfram það sem tilgreint er hér fyrir ofan.

Innrennslissprautur

Ef lausn til notkunar í bláæð er blönduð með þynnum sem taldir eru upp í kafla 6.6 (ceftazidim í styrk > 8 mg/ml til 40 mg/ml), hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun (frá því að fyrst er stungið á hettuglasið) í allt að 6 klst. við að hámarki 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarhorni á að nota lyfið tafarlaust nema blöndun/þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og mega ekki vera lengri en 6 klst. við stofuhita 15 - 25°C.

Zavicefta (ceftazidime/avibactam) er samsett lyf; hvert hettuglas inniheldur 2 g af cefazidimi og 0,5 g af avibactami í föstu 4:1 hlutfalli. Ráðleggingar um skammta eru byggðar á cefazidim þættinum eingöngu.

Viðhafa skal staðlaðar aðferðir með smitgát við blöndun og gjöf lausnarinnar. Hægt er að útbúa skammta í innrennslispoka eða innrennslissprautu af viðeigandi stærð.

Lausnina á að gefa á 120 mínútum.

Hvert hettuglas er einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Heildartíminn sem má líða frá því blöndun hefst og þar til undirbúningi innrennslis í bláæð er lokið má ekki vera lengri en 30 mínútur.

Leiðbeiningar um undirbúning skammta handa fullorðnum og börnum í INNRENNSLISPOKA eða í INNRENNSLISSPRAUTU:

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð innrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 8-40 mg/ml af cefazidimi. Öllum útreikningum skal vera lokið áður en þessi skref eru hafin.

- **Fyrir börn á aldrinum 3 til 12 mánaða** eru tiltækar ítarlegar leiðbeiningar til að útbúa lausn með 20 mg/ml styrk (sem nægir í flestum tilvikum) hér fyrir neðan.
 - **Fyrir börn frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða** eru ítarlegar leiðbeiningar til að útbúa lausn með **10 mg/ml styrk** (sem nægir í flestum tilvikum) veittar hér fyrir neðan.
1. Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af cefazidini)**:
 - a) Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
 - b) Dragið nálinu út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
 - c) **Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sótthreinsun lyfsins).
 2. Útbúið **fullbúna innrennslislausn** (lokastyrkur verður að vera **8-40 mg/ml** af cefazidimi):

- a) Innrennslispoki: Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni í innrennslispoka sem inniheldur eitt af eftirfarandi: natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf eða Ringer-laktatlausn.
- b) Innrennslissprautu: Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni ásamt nægilegu rúmmáli af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) yfir í innrennslissprautu.

Sjá töfluna hér fyrir neðan.

Zavicefta skammtar handa fullorðnum og börnum í INNRENNSLISSPRAUTU eða í INNRENNSLISPOKA útbúnir

Zavicefta skammtur (ceftazidim) ¹	Rúmmál sem draga skal upp úr blönduðu hettuglasi	Endanlegt rúmmál eftir þynningu í innrennslispoka ²	Endanlegt rúmmál í innrennslissprautu ³
2 g	Allt innihaldið (u.þ.b. 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Allir aðrir skammtar	Reiknað rúmmál (ml) byggt á nauðsynlegum skammti: Skammtur (mg cefazidim) ÷ 167,3 mg/ml cefazidim	Rúmmálið (ml) er breytilegt eftir stærð tiltækra innrennslispoka og æskilegum lokastyrk (verður að vera 8-40 mg/ml af cefazidimi)	Rúmmálið (ml) er breytilegt eftir stærð tiltækra innrennslissprauta og æskilegum lokastyrk (verður að vera 8-40 mg/ml af cefazidimi)

¹ Byggt á cefazidim þættinum eingöngu.

² Þynnið í cefazidim styrk sem nemur 8 mg/ml með stöðugleika við notkun í allt að 12 klst. við 2 - 8°C, og síðan í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C (þ.e. þynnið 2 g skammt af cefazidimi í 250 ml, 1 g skammt af cefazidimi í 125 ml, 0,75 g skammt af cefazidimi í 93 ml, o.s.frv.). Allir aðrir cefazidim styrkir (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) eru með stöðugleika við notkun í allt að 4 klst. við að hámarki 25°C.

³ Þynnið í cefazidime styrk sem nemur ≥ 8 mg/ml til 40 mg/ml með stöðugleika við notkun í allt að 6 klst. við að hámarki 25°C.

Börn á aldrinum 3 til 12 mánaða

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð innrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 20 mg/ml af cefazidimi (sem nægir í flestum tilvikum). Hægt er að blanda annan styrk en lokastyrkur verður að vera á bilinu 8-40 mg/ml af cefazidini.

1. Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af cefazidini)**:
 - a) Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
 - b) Dragið nálina út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
 - c) **Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sótthreinsun lyfsins).
2. Útbúið **fullbúna innrennslislausn** fyrir innrennsli með lokastyrk **20 mg/ml** af cefazidimi:
 - a) Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja viðeigandi reiknað rúmmál af henni ásamt nægilegu rúmmáli af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) yfir í innrennslissprautu.
 - b) Sjá töflurnar hér fyrir neðan til að staðfesta útreikningana. Sýnd gildi eru áætluð þar sem nauðsynlegt getur reynst að námunda að næstu kvarðamerkingu á sprautu í viðeigandi stærð. Athugið að töflurnar ná EKKI til allra mögulegra reiknaðra skammta en hægt er að nota þær til að áætla u.þ.b. rúmmálið til að sannreyna útreikning.

Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) > 50 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 50 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 40 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) 31 til 50 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 25 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 20 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Undirbúningur Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 20 mg/ml af ceftazidimi) hjá börnum á aldrinum 3 til 12 mánaða með kreatínínúthreinsun (CrCL) 16 til 30 ml/mín./1,73 m²

Aldur og Zavicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál blandaðrar lausnar sem draga skal úr hettuglasi (ml)	Rúmmál þynnis bætt við til blöndunar (ml)
6 mánaða til 12 mánaða 18,75 mg/kg af ceftazidimi	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 mánaða til < 6 mánaða 15 mg/kg af ceftazidimi	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 Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.

Börn frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða:

ATHUGIÐ: Í eftirfarandi skrefum er lýst gerð stofninnrennslislausnar með lokastyrk sem nemur 10 mg/ml af ceftazidimi sem hentar við gjöf skammta sem eru minni en 250 mg handa börnum frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða. Hægt er að blanda annan styrk en lokastyrkur verður að vera á bilinu 8-40 mg/ml af ceftazidini.

1. Útbúið **blandaða lausn (167,3 mg/ml af ceftazidini)**:

- Stingið sprautunálinni í gegnum tappann á hettuglasinu og dælið inn 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf.
- Dragið nálna út og hristið hettuglasið til að fá fram tæra lausn.
- Eftir** að lyfið er uppleyst skal stinga gaslosunarnál í gegnum tappann á hettuglasinu til að draga úr þrýstingi (þetta er mikilvægt til þess að viðhalda sótthreinsun lyfsins).

2. Útbúið **stofninnrennslislausn** með lokastyrk **10 mg/ml** af ceftazidimi:

- Þynnið blönduðu lausnina enn frekar með því að flytja 3 ml af blandaðri lausn yfir í innrennslispoka eða sprautu sem inniheldur 47 ml af þynni (natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi) til að fá lokarúmmál sem nemur 50 ml.
- Blandið vandlega (t.d. með því að snúa innrennslispokanum varlega á hvolf eða nota millistykki á sprautu til að færa lausnina varlega fram og til baka a.m.k. 5 sinnum á milli tveggja sprauta).
- Flytjið viðeigandi rúmmál af **10 mg/ml** af ceftazidim stofnlausn í innrennslissprautu. Sjá í töflunni hér fyrir neðan rúmmál stofnlausnar sem skal flytja í innrennslissprautuna og sem á að gefa. Sýnd gildi eru áætluð þar sem nauðsynlegt getur reynst að námunda að næstu kvarðamerkingu á sprautu í viðeigandi stærð.
Athugið að töflurnar ná EKKI til allra mögulegra reiknaðra skammta en hægt er að nota þær til að áætla u.þ.b. rúmmálið til að sannreyna útreikning.

Skammtar Zavicefta handa börnum frá fæðingu (þ.m.t. fyrirburar) til < 3 mánaða með notkun 50 ml stofnlausnar af Zavicefta (lokastyrkur sem nemur 10 mg/ml af ceftazidimi), sem var útbúin með 3 ml af blandaðri lausn sem dregin er úr hettuglasinu og bætt í 47 ml af þynni.

Aldur og Zvicefta skammtur (mg/kg) ¹	Þyngd (kg)	Skammtur (mg ceftazidim)	Rúmmál 10 mg/ml (ceftazidim) stofnlausnar sem á að gefa (ml)
Fullburða ungbörn (meðganga ≥ 37 vikur) frá > 28 daga til < 3 mánaða EÐA Fyrirburar frá > 44 vikna til < 53 vikna aldur frá síðustu tíðablæðingum 30 mg/kg af ceftazidimi	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
Fullburða nýburar (meðganga ≥ 37 vikur) frá fæðingu til ≤ 28 daga EÐA Fyrirburar og ungbörn frá 26 til ≤ 44 vikna aldur frá síðustu tíðablæðingum 20 mg/kg af ceftazidimi	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Byggt á ceftazidim þættinum eingöngu.