

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zavicefta 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra ceftazidimo pentahidrato kiekis, atitinkantis 2 g ceftazidimo (*ceftazidimum*), ir avibaktamo natrio druskos kiekis, atitinkantis 0,5 g avibaktamo (*avibactamum*).

Ištirpinus, 1 ml tirpalo yra 167,3 mg ceftazidimo ir 41,8 mg avibaktamo (žr. 6.6 skyrių).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename Zavicefta flakone yra maždaug 146 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Milteliai, kurių spalva nuo baltos iki geltonos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zavicefta skirtas suaugusiems ir vaikams nuo gimimo šioms infekcinėms ligoms gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius):

- komplikuotoms vidinėms pilvo infekcijoms (kVPI);
- komplikuotoms šlapimo takų infekcijoms (kŠTI), įskaitant pielonefritą;
- ligoninėje įgytai pneumonijai (LIP), įskaitant su dirbtine plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją (DPVSP).

Suaugusių pacientų, sergančių bakteremija, kilusia dėl sąsajos arba dėl įtariamos sąsajos su bet kuria iš pirmiau paminėtų infekcijų, gydymas.

Be to, Zavicefta skirtas gydyti aerobinių gramneigiamų mikroorganizmų sukeltoms suaugusiųjų ir vaikų nuo gimimo infekcinėms ligoms, kurių gydymo galimybės ribotos (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Būtina atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aerobinių gramneigiamų mikroorganizmų sukeltoms suaugusiųjų ir vaikų nuo gimimo infekcinėms ligoms, kurių gydymo galimybės ribotos, gydyti Zavicefta rekomenduojama vartoti tik pakonsultavus gydytojų, turinčiam reikiamos infekcinių ligų gydymo patirties (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Dozavimas suaugusiems, kurių kreatinino klirensas (KK) > 50 ml/min.

1 lentelėje pateikiamas rekomenduojamas dozavimas į veną suaugusiems, kurių apskaičiuotas kreatinino klirensas (KK) > 50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas suaugusiesiems, kai apskaičiuotas $KK > 50 \text{ ml/min.}$ ¹

Infekcijos rūšis	Ceftazidimo/ avibaktamo dozė	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
kVPI ^{2,3}	2 g/0,5 g	kas 8 val.	2 val.	5-14 dienų
kŠTI, įskaitant pielonefritą ³	2 g/0,5 g	kas 8 val.	2 val.	5-10 dienų ⁴
LŲP / DPVSP ³	2 g/0,5 g	kas 8 val.	2 val.	7-14 dienų
Bakteremija, susijusi arba įtariama, kad susijusi su bet kuria iš pirmiau paminėtų infekcijų	2 g/0,5 g	kas 8 val.	2 val.	Gydymo trukmė nustatoma atsižvelgiant į infekcijos vietą
Gramneigiamų aerobų sukeltos infekcijos pacientams, kurių gydymo galimybės ribotos ^{2,3}	2 g/0,5 g	kas 8 val.	2 val.	Pagal infekcijos sunkumą, sukėlėją ar sukėlėjus bei paciento klinikinės ir bakteriologinės būklės kitimą ⁵

¹ KK apskaičiuojamas pagal Cockcroft-Gault formulę.

² Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra anaerobų, reikia vartoti kartu su metronidazolu.

³ Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra gramteigiamų, reikia vartoti kartu su juos veikiančiu preparatu.

⁴ Nurodyta bendra gydymo, kurį gali sudaryti Zavicefta į veną ir vėliau reikiama vaistiniai preparatai per burną, trukmė.

⁵ Zavicefta vartojimo ilgiau kaip 14 dienų patirties yra labai nedaug.

Dozavimas pacientams vaikams, kurių kreatinino klirensas (KK) $> 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

2 lentelėje nurodytos rekomenduojamos į veną leidžiamos dozės pacientams vaikams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KK) $> 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

2 lentelė. Rekomenduojama dozė pacientams vaikams nuo 3 mėnesių amžiaus, kurių apskaičiuotasis $KK^1 > 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

Infekcijos rūšis	Amžiaus grupė ⁸	Ceftazidimo / avibaktamo dozė ⁷	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
kVPI ^{2,3} ARBA kŠTI, įskaitant pielonefritą ³	nuo 6 mėnesių iki < 18 metų	50 mg/kg / 12,5 mg/kg iki maks. dozės 2 g / 0,5 g	kas 8 val.	2 val.	kVPI: 5–14 dienų kŠTI ⁴ : 5–14 dienų LIP / DPVSP: 7–14 dienų
ARBA LIP / DPVSP ³			kas 8 val.	2 val.	
ARBA Gramneigiamų aerobų sukeltos infekcijos pacientams, kurių gydymo galimybės ribotos (GGR) ^{2,3}	nuo 3 mėn. iki < 6 mėnesių ⁶	40 mg/kg / 10 mg/kg	kas 8 val.	2 val.	GGR: pagal infekcijos sunkumą, sukėlėją ar sukėlėjus bei paciento klinikinės ir bakteriologinės būklės kitimą ⁵

¹ KK apskaičiuojamas pagal pritaikytą (angl. *Bedside*) Schwartz formulę.

² Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra anaerobų, reikia vartoti derinyje su metronidazolu.

³ Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra gramteigiamų patogenų, reikia vartoti derinyje su juos veikiančiu antibakteriniu preparatu.

⁴ Nurodyta bendra gydymo, kurį gali sudaryti Zavicefta į veną ir vėliau reikiami vaistiniai preparatai per burną, trukmė.

⁵ Zavicefta vartojimo ilgiau kaip 14 dienų patirties yra labai nedaug.

⁶ Zavicefta vartojimo pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 mėnesių iki < 6 mėnesių, patirties yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

⁷ Ceftazidimas / avibaktamas yra sudėtinis vaistinis preparatas, kurio santykis yra fiksuotas 4:1, o dozavimo rekomendacijos pagrįstos tik ceftazidimo sudedamąja dalimi (žr. 6.6 skyrių).

⁸ Tirti 3–12 mėnesių amžiaus pacientai vaikai buvo gimę išnešioti (≥ 37 nėštumo savaitių).

3 lentelė. Rekomenduojama dozė jaunesniems kaip 3 mėnesių pacientams vaikams⁹

Infekcijos rūšis	Amžiaus grupė		Ceftazidimo / avibaktamo dozė ⁵	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
kVPI ^{1,2} ARBA kŠTI, įskaitant pielonefritą ²	Išnešioti naujagimiai ir kūdikiai	nuo > 28 dienų iki < 3 mėn.	30 mg/kg / 7,5 mg/kg	Kas 8 val.	2 val.	kVPI: 5–14 dienų kŠTI ³ : 5–14 dienų LIP / DPVSP: 7–14 dienų GGR: vadovaujantis pagal infekcijos sunkumą, sukėlėją ar sukėlėjus bei paciento klinikinės ir bakteriologinės būklės kitimą ⁴
		nuo gimimo iki ≤ 28 dienų	20 mg/kg / 5 mg/kg			
ARBA LIP / DPVSP ²						
ARBA Gramneigiamų aerobų sukeltos infekcijos pacientams,	Neišnešioti naujagimiai ir kūdikiai ⁶	nuo > 44 sav. iki < 53 sav. PMA ⁷	30 mg/kg / 7,5 mg/kg	Kas 8 val.	2 val.	

Infekcijos rūšis	Amžiaus grupė		Ceftazidimo / avibaktamo dozė ⁵	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė	Gydymo trukmė
kurių gydymo galimybės ribotos (GGR) ^{1,2}		nuo 31 iki ≤ 44 sav. PMA ⁷	20 mg/kg / 5 mg/kg			
		nuo 26 iki < 31 sav. PMA ^{7, 8}	20 mg/kg / 5 mg/kg	Kas 12 val.	2 val.	

¹ Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra anaerobų, reikia vartoti kartu su metronidazolu.

² Įtariant ar nustačius, kad tarp infekcijos sukėlėjų yra gramteigiamų patogenų, reikia vartoti kartu su juos veikiančiu antibakteriniu preparatu.

³ Nurodyta bendra gydymo, kurį gali sudaryti Zavicefta vartojama į veną ir vėliau tinkami per burną vartojami vaistiniai preparatai, trukmė.

⁴ Zavicefta vartojimo ilgiau kaip 14 dienų patirties yra labai nedaug.

⁵ Ceftazidimas / avibaktamas yra fiksuotų dozių (santykiu 4:1) derinys, o dozavimo rekomendacijos pagrįstos tik ceftazidimo sudedamąja dalimi (žr. 6.6 skyrių).

⁶ Neišnešiotais laikomi < 37 nėštumo savaitių kūdikiai.

⁷ Pomenstruacinis amžius.

⁸ Rekomenduojamos dozės pacientams, kurių PMA nuo 26 iki < 31 sav., pagrįstos tik farmakokinetikos modeliavimu (žr. 5.2 skyrių).

⁹ Pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume, vertinant pagal amžių, siekia viršutinę normos ribą arba yra už ją mažesnė.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

4 lentelėje pateikiamas rekomenduojamas dozavimo koregavimas suaugusiesiems, kurių apskaičiuotas KK ≤ 50 ml/min. (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dozavimas suaugusiesiems, kurių KK ≤ 50 ml/min.

4 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas suaugusiesiems, kai apskaičiuotas KK¹ ≤ 50 ml/min.

Amžiaus grupė	Apskaičiuotas KK (ml/min.)	Ceftazidimo / avibaktamo dozė ^{2,4}	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė
Suaugusieji	31-50	0,75 g/0,1875 g	kas 8 val.	2 val.
	16-30		kas 12 val.	
	6-15		kas 24 val.	
	Galutinės stadijos inkstų liga, įskaitant hemodializės ³		kas 48 val.	

¹ KK apskaičiuojamas pagal Cockcroft-Gault formulę.

² Rekomenduojamos dozės pagrįstos farmakokinetikos modeliavimu (žr. 5.2 skyrių).

³ Ceftazidimas ir avibaktamas pašalinami hemodializuojant (žr. 4.9 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Zavicefta reikia suleisti baigus hemodializę.

⁴ Ceftazidimas / avibaktamas yra sudėtinis vaistinis preparatas, kurio santykis yra fiksuotas 4:1, o dozavimo rekomendacijos pagrįstos tik ceftazidimo sudedamąja dalimi (žr. 6.6 skyrių).

5 ir 6 lentelėse pateikiamas rekomenduojamas dozavimo koregavimas pagal skirtingas amžiaus grupes pacientams vaikams, kurių apskaičiuotasis KK ≤ 50 ml/min./1,73 m² (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dozavimas ≥ 2 metų amžiaus pacientams vaikams, kurių $KK \leq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

5 lentelė. Rekomenduojama dozė pacientams vaikams, kurių amžius nuo 2 metų iki < 18 metų ir kurių apskaičiuotasis $KK^1 \leq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

Amžiaus grupė	Apskaičiuotasis KK (ml/min./1,73 m^2)	Ceftazidimo / avibaktamo dozė ^{2,4}	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė
Pacientai vaikai, kurių amžius nuo 2 metų iki <18 metų	31–50	25 mg/kg / 6,25 mg/kg iki maks. dozės 1 g / 0,25 g	kas 8 val.	2 val.
	16–30	18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg iki maks. dozės 0,75 g / 0,1875 g	kas 12 val.	
	6–15		kas 24 val.	
	Galutinės stadijos inkstų liga, įskaitant hemodializės ³		kas 48 val.	

¹ KK apskaičiuotas pagal pritaikytą (angl. *Bedside*) Schwartz formulę.

² Rekomenduojamos dozės pagrįstos farmakokinetikos modeliavimu (žr. 5.2 skyrių).

³ Ceftazidimas ir avibaktamas pašalinami hemodializuojant (žr. 4.9 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Zavicefta reikia suleisti baigus hemodializę.

⁴ Ceftazidimas / avibaktamas yra sudėtinis vaistinis preparatas, kurio santykis yra fiksuotas 4:1, o dozavimo rekomendacijos pagrįstos tik ceftazidimo sudedamąja dalimi (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas nuo 3 mėnesių iki < 2 metų amžiaus pacientams vaikams, kurių $KK \leq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

6 lentelė. Rekomenduojama dozė pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 mėnesių iki < 2 metų ir apskaičiuotasis $KK^1 \leq 50 \text{ ml/min./1,73 m}^2$

Amžiaus grupė ⁴	Apskaičiuotasis KK (ml/min./1,73 m^2)	Ceftazidimo / avibaktamo dozė ^{2,3}	Vartojimo intervalas	Infuzijos trukmė
nuo 6 mėn. iki < 2 metų	31–50	25 mg/kg / 6,25 mg/kg	kas 8 val.	2 val.
nuo 3 iki < 6 mėn.		20 mg/kg / 5 mg/kg	kas 8 val.	
nuo 6 mėn. iki < 2 metų	16–30	18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg	kas 12 val.	
nuo 3 iki < 6 mėn.		15 mg/kg / 3,75 mg/kg	kas 12 val.	

¹ Apskaičiuojama pagal pritaikytą (angl. *Bedside*) Schwartz formulę.

² Rekomenduojamos dozės pagrįstos farmakokinetikos modeliavimu (žr. 5.2 skyrių).

³ Ceftazidimas / avibaktamas yra sudėtinis vaistinis preparatas, kurio santykis yra fiksuotas 4:1, o dozavimo rekomendacijos pagrįstos tik ceftazidimo sudedamąja dalimi (žr. 6.6 skyrių).

⁴ Tirti 3–12 mėnesių amžiaus pacientai vaikai buvo gimę išnešioti (≥ 37 nėštumo savaitių).

Nepakanka informacijos, kad būtų galima rekomenduoti dozavimo režimą pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 mėnesių iki < 2 metų ir kurių $KK < 16 \text{ ml/min./1,73 m}^2$.

Nepakanka informacijos, kad būtų galima rekomenduoti dozavimo režimą pacientams vaikams nuo gimimo iki 3 mėnesių amžiaus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo požymių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Atitinkamas Zavicefta tūris infuzuojamas į veną per 120 min. (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas bent kuriam cefalosporinų grupės antibakteriniam vaistiniam preparatui.
- Buvusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija (pvz., anafilaksinė arba stipriai išreikšta odos), sukelta bet kurio kito β laktaminio antibakterinio vaistinio preparato (pvz., penicilinų, monobaktamų arba karbapenemų grupės).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gali pasireikšti sunkių ir kartais net mirtinų padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti Zavicefta vartojimą ir imtis būtinų skubios pagalbos priemonių.

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios išsivystė į *Kounis* sindromą (ūminį alerginį vainikinių arterijų spazmą, galintį sukelti miokardo infarktą; žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti reikia išsiaiškinti, ar anksčiau nebuvo padidėjusio jautrumo reakcijų ceftazidimui, kitiems cefalosporinams arba bet kuriam kitam β laktaminiam antibakteriniam vaistiniam preparatui. Pacientus, anksčiau patyrusius nestipriai išreikštą padidėjusio jautrumo penicilinams, monobaktamams arba karbapenemams reakcijų, sudėtinio ceftazidimo ir avibaktamo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.

Gydant ceftazidimu gauta pranešimų apie sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos ir kurių dažnis nežinomas, atvejus, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN), reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *DRESS*) ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ÜGEP) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia informuoti apie požymius bei simptomus ir atidžiai stebėti dėl odos reakcijų.

Jei atsiranda šias reakcijas galinčių reikšti požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti Zavicefta vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymą.

Jei vartojant ceftazidimą pacientui pasireiškė sunki reakcija, tokia kaip SDS, TEN, *DRESS* ar ŪGEP, tokio paciento gydymo Zavicefta negalima atnaujinti niekada.

Su *Clostridioides difficile* susijęs viduriavimas

Gauta pranešimų apie su *Clostridioides difficile* susijusį viduriavimą vartojant ceftazidimą/avibaktamą. Toks viduriavimas gali būti nuo lengvo iki pavojingo gyvybei. Reikia atsižvelgti į šios diagnozės galimybę, jeigu viduriavimas prasidėtų vartojant Zavicefta arba vėliau (žr. 4.8 skyrių). Tuomet būtina įvertinti poreikį nutraukti Zavicefta vartojimą ir skirti specialų gydymą nuo *Clostridioides difficile*. Peristaltikos slopinamųjų vaistinių preparatų skirti negalima.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ceftazidimas ir avibaktamas eliminuojami per inkstus, todėl šio vaistinio preparato dozę reikia sumažinti atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį (žr. 4.2 skyrių). Gauta pranešimų apie neurologinius sutrikimus (drebulį, miokloniją, epilepsinę būklę be traukulių, traukulius, encefalopatiją ir komą) gydant nesumažinta ceftazidimo doze pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, patartina dažnai vertinti kreatinino klirensą. Kai kurių pacientų kreatinino klirensas, apskaičiuotas pagal jo koncentraciją serume, gali greitai kisti, ypač pradedant infekcinės ligos gydymą.

Nefrotoksinis poveikis

Kartu su didelėmis cefalosporinų dozėmis vartojant nefrotoksiškų vaistinių preparatų, pvz., aminoglikozidų arba stipriai veikiančių diuretikų (pvz., furozemidą), gali pablogėti inkstų funkcija.

Tiesioginio antiglobulinų mėginio (angl. *direct antiglobulin test* [DAGT] arba Kumbso mėginys) serologinė konversija ir galima hemolizinės anemijos rizika

Vartojant ceftazidimą/avibaktamą, tiesioginių antiglobulinų (DATG, Kumbso) mėginys gali pasidaryti teigiamas ir iškreipti kraujo suderinamumo mėginių duomenis bei (arba) gali pasireikšti vaistinio preparato sukelta imuninė hemolizinė anemija (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu Zavicefta vartojusiems pacientams DAGT serologinė konversija nustatyta labai dažnai: apskaičiuotas serologinės konversijos dažnio diapazonas 3 fazės tyrimų metu pacientams, kuriems Kumbso mėginys iš pradžių buvo neigiamas ir vėliau bent kartą pakartotas, buvo nuo 3,2 % iki 20,8 %, bet hemolizę jiems rodančių duomenų negauta. Vis dėlto su Zavicefta susijusios hemolizinės anemijos galimybės atmesti negalima. Jeigu vartojant Zavicefta arba vėliau pasireiškė anemija, pacientą reikia atitinkamai ištirti.

Klinikinių duomenų ribotumas

Zavicefta klinikinio veiksmingumo ir saugumo tyrimai atlikti tik gydant kVPI, kŠTI ir hospitalinę pneumoniją, įskaitant DPVSP.

Komplikotos vidinės pilvo infekcijos suaugusiems

Dviejų kVPI tyrimų metu dažniausios (maždaug 42 % pacientų) diagnozės buvo prakiuręs apendiksas ir abscesas apie apendiksą. Maždaug 87 % pacientų APACHE II rodiklis buvo ≤ 10 , o 4 % iš pradžių nustatyta bakteremija. Mirė 2,1 % (18 iš 857) Zavicefta ir metronidazolą bei 1,4 % (12 iš 863) meropenemą vartojusių pacientų.

Skaiciuojant vien pacientus, kurių pradinis KK buvo nuo 30 iki 50 ml/min., mirė 16,7 % (9 iš 54) vartojusių Zavicefta ir metronidazolą bei 6,8 % (4 iš 59) vartojusių meropenemą. Vis dėlto pažymėtina, kad pacientams, kurių KK nuo 30 iki 50 ml/min., Zavicefta dozė buvo mažesnė už dabar jiems rekomenduojamą.

Komplikotos šlapimo takų infekcijos suaugusiems

381 iš 1091 (34,9 %) į du kŠTI tyrimus įtrauktų pacientų sirgo kŠTI be pielonefrito, 710 (65,1%) – ūminiu pielonefritu (mMITT populiacija). Iš viso 81 (7,4 %) kŠTI sirgusiam pacientui iš pradžių nustatyta bakteremija.

Hospitalinė pneumonija (įskaitant susijusią su ventiliatoriais) suaugusiesiems

Vieno nozokominės pneumonijos tyrimo metu 280 iš 808 (34,7 %) pacientų sirgo DPVSP, o 40 iš 808 (5 %) iš pradžių nustatyta bakteremija.

Pacientai, kurių gydymo galimybės ribotos

Ceftazidimo/avibaktamo vartojimas gramneigiamų aerobinių mikroorganizmų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, kai gydymo galimybės ribotos, yra pagrįstas ceftazidimo monoterapijos bei ceftazidimo/avibaktamo farmakodinamikos ir farmakokinetikos santykio analizės duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Ceftazidimo ir avibaktamo derinio veikimo spektras

Daugumą gramteigiamų mikroorganizmų ir anaerobų ceftazidimas veikia silpnai arba visai neveikia (žr. 4.2 ir 5.1 skyrių). Įtariant ar nustačius, kad jų yra tarp infekcijos sukėlėjų, kartu reikia vartoti papildomų antibakterinių preparatų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Avibaktamas slopina daugelį ceftazidimą inaktyvinančių fermentų, įskaitant Ambler A β laktamazes ir Ambler C klasės β laktamazes. B klasės fermentų (metalo β laktamazių) ir daugelio D klasės fermentų avibaktamas neslopina (žr. 5.1 skyrių).

Nejautrūs mikroorganizmai

Šio vaistinio preparato vartojant ilgai, gali išsivystyti nejautrūs mikroorganizmai (pvz., enterokokai ar grybeliai), todėl gali tekti nutraukti gydymą juo arba imtis kitų būtinų priemonių.

Įtaka laboratorinių tyrimų duomenims

Ceftazidimas gali iškreipti vario redukcijos reakcijomis pagrįstų gliukozurijos tyrimų (Benedikto, Felingo, Clinitest) duomenis (jie gali būti klaidingai teigiami). Atlikti fermentinėmis reakcijomis pagrįstų gliukozurijos tyrimų ceftazidimas netrukdo.

Kontroliuojamas natrio kiekis dietoje

Šio vaistinio preparato flakone yra maždaug 146 mg natrio, tai atitinka 7,3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos (RPN) suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Maksimali šio vaistinio preparato paros dozė atitinka 22 % PSO rekomenduojamo didžiausio natrio kiekio per parą. Zavicefta laikomas vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra didelis natrio kiekis. Į tai būtina atsižvelgti, skiriant Zavicefta pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Zavicefta gali būti toliau skiedžiamas tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 6.6 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

Vaikų populiacija

Galima perdozavimo rizika, ypač pacientams vaikams nuo gimimo ir jaunesniems kaip 12 mėnesių. Suleidžiamos dozės turį reikia skaičiuoti atidžiai (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro avibaktamas yra OAT1 ir OAT3 nešiklių substratas, o tai gali nulemti aktyvią avibaktamo pernašą iš kraujo ir todėl įtakoti jo išskyrimą. Stiprus OAT inhibitorius probenecidas *in vitro* susilpnina šią pernašą 56-70 %, todėl gali keisti avibaktamo eliminaciją. Avibaktamo ir probenecido klinikinė sąveika netirta, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama.

Avibaktamo sukeliama reikšmingo citochromo P450 fermentų slopinimo *in vitro* nenustatyta. Kliniškai reikšmingų avibaktamo ir ceftazidimo koncentracijų sukeltos citochromo P450 indukcijos *in vitro* taip pat nenustatyta. Kliniškai reikšmingos ekspozicijos ribose avibaktamas ir ceftazidimas neslopina pagrindinių inkstų ir kepenų nešiklių, todėl sąveikos šiais mechanizmais galimybė laikoma maža.

Klinikiniais duomenimis, sąveikos tarp ceftazidimo ir avibaktamo bei tarp ceftazidimo/avibaktamo ir metronidazolo nepasireiškia.

Kitokia sąveika

Kartu su didelėmis cefalosporinų dozėmis vartojant nefrotoksiškų vaistinių preparatų, pvz., aminoglikozidų arba stiprių diuretikų (furozemido ar kt.), gali pablogėti inkstų funkcija (žr. 4.4 skyrių).

In vitro nustatytas chloramfenikolio antagonizmas ceftazidimo ir kitų cefalosporinų poveikiui. Jo klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau dėl galimo antagonizmo *in vivo* šio derinio reikia vengti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Gyvūnų tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo ceftazidimo poveikio vaikingumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar vėlesniam vystymuisi neparodė. Gyvūnų tyrimai parodė avibaktamo toksinį poveikį reprodukcijai, tačiau teratogeninio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Ceftazidimą/avibaktamą galima vartoti nėštumo laikotarpiu tik jei laukiama nauda viršija galimą riziką.

Žindymas

Mažas ceftazidimo kiekis su moters pienu išskiriamas. Ar su moters pienu išskiriama avibaktamo, nežinoma. Rizikos naujagimiui ar kūdikiui galimybės atmesti negalima. Būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti ceftazidimo/avibaktamo vartojimą arba jo neskirti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir vaistinio preparato naudą moteriai.

Vaisingumas

Ceftazidimo/avibaktamo poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Ceftazidimo poveikio gyvūnams tyrimų duomenų taip pat nėra. Avibaktamo poveikio gyvūnams tyrimai kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vartojant Zavicefta gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis (pvz., svaigulys), dėl kurio gali sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Septynių 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu Zavicefta vartojo 2024 suaugusieji. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 5\%$ Zavicefta vartojusių pacientų, buvo teigiamas tiesioginis Kumbso mėginys, pykinimas ir viduriavimas. Pykinimas ir viduriavimas dažniausiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos užfiksuotos vartojant vien cefprozidimą ir (arba) 2 ir 3 fazės Zavicefta tyrimų metu. Nepageidaujamos reakcijos suklasifikuotos pagal dažnį ir organų sistemų grupę. Nepageidaujamų reakcijų ir (arba) potencialiai kliniškai reikšmingų laboratorinių pokyčių dažnio kategorijos apibūdinamos taip:

- labai dažnas ($\geq 1/10$),
- dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$),
- nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$),
- retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$),
- labai retas ($< 1/10\,000$),
- dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Lentelė 7. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagal organų sistemų grupes

Organų sistemų grupė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		kandidozė, įskaitant išorinių lytinių organų ir makšties bei burnos ertmės	<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas, pseudomembraninis kolitas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	teigiamas tiesioginis Kumbso mėginys	eosinofilija, trombocitozė, trombocitopenija	neutropenija, leukopenija, limfocitozė		agranulocitozė, hemolizinė anemija
Imuninės sistemos sutrikimai					anafilaksinė reakcija
Nervų sistemos sutrikimai		galvos skausmas, svaigulys	parestezija		
Širdies sutrikimai					<i>Kounis</i> sindromas ^{a,*}
Virškinimo trakto sutrikimai		viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas	disgeuzija		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		padidėjusi alanino aminotransferazės koncentracija, padidėjusi aspartato aminotransferazės koncentracija, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje, padidėjusi gama gliutamilo-transferazės koncentracija, padidėjusi laktato dehidrogenazės koncentracija			gelta

Organų sistemų grupė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Labai retas	Dažnis nežinomas
		kraujyje			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		išbėrimas dėmelėmis ir mazgeliais, dilgėlinė, niežulys			toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema, angioedema, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>DRESS</i>), ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi šlapalo kraujyje, ūminis inkstų pažeidimas	tubulointerstinis nefritas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		trombozė infuzijos vietoje, flebitas infuzijos vietoje, karščiavimas			

* NRV nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

^a Ūminis koronarinis sindromas, susijęs su alergine reakcija.

Vaikų populiacija

Nuo gimimo iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus

Naujagimių ir jaunesnių kaip 3 mėnesių kūdikių saugumo vertinimas pagrįstas vieno klinikinio tyrimo, kurio metu 46 pacientai (nuo gimimo iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus) buvo gydomi Zavicefta, saugumo duomenimis. Apskritai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos šiems 46 vaikams, atitiko žinomas Zavicefta saugumo savybes vyresnėse populiacijose (t. y. vaikams nuo 3 mėnesių amžiaus ir suaugusiesiems).

3 mėnesių ir vyresni

Saugumo vertinimas 3 mėnesių amžiaus ir vyresniems pacientams vaikams yra pagrįstas dviejų tyrimų, kurių metu 61 kVPI sergantis pacientas (nuo 3 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus) ir 67 kŠTI sergantis pacientai (nuo 3 mėnesių iki mažiau nei 18 metų amžiaus) vartojo Zavicefta, saugumo duomenimis. Visi šių 128 pacientų vaikų saugumo tyrimo duomenys buvo panašūs į kVPI ir kŠTI sergančių suaugusiųjų populiacijoje stebėtus saugumo duomenis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus ceftazidimo ir avibaktamo, gali pasireikšti ceftazidimo sukeltų neurologinių sutrikimų, įskaitant encefalopatiją, traukulius ir komą.

Ceftazidimo koncentraciją serume galima sumažinti hemodializės arba peritoninės dializės būdu. 4 val. trukmės hemodializės metu buvo pašalinta 55 % avibaktamo dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibakteriniai vaistiniai preparatai, kiti beta laktaminiai antibakteriniai vaistiniai preparatai, trečiosios kartos cefalosporinai; ATC kodas – J01DD52.

Veikimo mechanizmas

Ceftazidimas, prisijungęs prie penicilinus prijungiančių baltymų (PPB), slopina bakterijų ląstelės sienelės peptidoglikano sintezę, todėl sukelia jų suirimą ir žuvimą. Avibaktamas yra ne β laktaminis β laktamazių inhibitorius, sudarantis su fermentu kovalentinę jungtį, atsparią hidrolizei. Jis slopina Ambler A ir C klasių β laktamazes bei kai kuriuos D klasės fermentus, įskaitant išplėsto spektro β laktamazes, KPC ir OXA-48 karbapenemazę bei AmpC fermentus. B klasės (metalo β laktamazių) ir daugelio D klasės fermentų avibaktamas neslopina.

Atsparumas

Bakterijų atsparumo mechanizmai, galintys turėti įtakos ceftazidimo ir avibaktamo derinio poveikiui, yra mutaciniai (įgyti) PPB pokyčiai, neselektyviai sumažėjęs išorinės membranos laidumas įvairioms medžiagoms, aktyvus neselektyvus įvairių medžiagų išpumpavimas, β laktamazių atsparumas avibaktamo sukeltam slopinimui ir gebėjimas hidrolizuoti ceftazidimą.

Antibakterinis aktyvumas kartu vartojant kitų antibakterinių preparatų

Tiriant ceftazidimo/avibaktamo derinių su metronidazolu, tobramicinu, levofloksacinu, vankomicinu, linezolidu, kolistinu ir tigeciklinu poveikį *in vitro*, nenustatyta nei sinergizmo, nei antagonizmo.

Jautrumo tyrimų ribos

Europos jautrumo antimikrobiniais vaistams tyrimų komiteto (angl. *European Committee on Antimicrobial Sensitivity Testing*, EUCAST) nustatytos ceftazidimo/avibaktamo minimalių slopinamųjų koncentracijų (MSK) ribos pateiktos šioje interneto svetainėje:

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

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad ceftazidimo antimikrobinis aktyvumas prieš specifinius sukėlėjus geriausiai koreliuoja su vartojimo intervalo procentu, kurį laisvo vaisto koncentracija viršija ceftazidimo/avibaktamo MSK ($\% fT > MSK$ ceftazidimui/avibaktamui). Avibaktamo farmakokinetikos/farmakodinamikos indeksas yra procentas laiko, kurį vartojimo intervalo metu laisvo vaisto koncentracija viršija slenkstinę ($\% fT > C_T$).

Klinikinis veiksmingumas prieš specifinius sukėlėjus

Klinikinių tyrimų metu įrodytas veiksmingumas prieš žemiau išvardytus sukėlėjus, jautrius ceftazidimui/avibaktamui *in vitro*.

Komplikuotos vidinės pilvo infekcijos

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

Komplikuotos šlapimo takų infekcijos

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

Hospitalinė pneumonija, įskaitant susijusią su ventiliatoriumi

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

Klinikinis veiksmingumas prieš žemiau išvardytus sukėlėjus, svarbius patvirtintoms indikacijoms, neįrodytas. Tyrimų *in vitro* duomenimis, jie turėtų būti jautrūs ceftazidimo ir avibaktamo deriniui, jeigu nėra įgiję atsparumo.

Gramneigiami mikroorganizmai:

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

In vitro gauti duomenys rodo, kad ceftazidimo ir avibaktamo deriniui nejautrios šios rūšys:

- *Staphylococcus aureus* (meticilinui jautrūs ir meticilinui atsparūs);
- *anaerobai*;
- *Enterococcus* rūšys;
- *Stenotrophomonas maltophilia*;
- *Acinetobacter* rūšys.

Vaikų populiacija

Nuo gimimo iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus

Zavicefta vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus buvo vertinamas 2a fazės, 2 dalių (A dalis ir B dalis), atviro, ne atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo metu su pacientais, kuriems buvo

įtariamoms arba patvirtintoms gramneigiamų patogenų sukeltos infekcijos. A dalyje ceftazidimo / avibaktamo farmakokinetikos (FK) savybėms nustatyti (pirminis [pagrindinis] tikslas) ir saugumui bei toleravimui įvertinti (antrinis tikslas) buvo skiriama vienkartinė dozė. B dalyje buvo skiriamos daugkartinės dozės saugumui ir toleravimui įvertinti (pirminis tikslas), o FK savybės ir veiksmingumas buvo antriniai tikslai. Veiksmingumas buvo tik aprašomoji vertinamoji baigtis. Gydomo testo (angl. *Test of cure, TOC*) ketinamai gydyti populiacijai (angl. *intention to treat, ITT*) klinikinio pagydymo arba klinikinio pagerėjimo rodiklis B dalyje buvo 81,0 % (17/21), o *TOC (modifikuota-ITT)* - 75,0 % (12/16). Mikrobiologinio išnaikinimo arba numanomo išnaikinimo rodiklis *TOC (mikro-ITT)* buvo 80 % (8/10).

3 mėnesių ir vyresni

Zavicefta tirtas pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 mėnesių iki <18 metų, dviem 2 fazės viengubai koduotais, atsitiktinių imčių palyginamaisiais klinikiniais tyrimais, kurių viename dalyvavo pacientai, sergantys kVPI, o kitame – pacientai, sergantys kŠTI. Pagrindinis kiekvieno tyrimo tikslas buvo įvertinti ceftazidimo ir avibaktamo (su metronidazolu arba be jo) saugumą ir toleravimą. Papildomi tikslai buvo įvertinti farmakokinetiką ir veiksmingumą; veiksmingumas buvo abiejų tyrimų aprašomoji vertinamoji baigtis. Gydomo testo (angl. *Test of cure, TOC*) ketinamai gydyti populiacijai (angl. *intention to treat, ITT*) klinikinio pagydymo rodiklis pacientams vaikams, sergantiems kVPI, Zavicefta grupėje buvo 91,8 % (56/61), palyginti su 95,5 % (21/22) meropenemo grupėje. Gydomo testo mikrobiologinio išnaikinimo rodiklis *TOC (mikro-ITT)* pacientams vaikams, sergantiems kŠTI, Zavicefta grupėje buvo 79,6 % (43/54), palyginti su 60,9 % (14/23) cefepimo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Prie žmogaus baltymų prisijungia atitinkamai maždaug 10 % ir 8 % ceftazidimo ir avibaktamo. Ceftazidimo ir avibaktamo pusiausvyros pasiskirstymo tūriai sveikų suaugusiųjų, kuriems kartotinai infuzuojama po 2 g/0,5 g ceftazidimo/avibaktamo per 2 val. kas 8 val., organizme yra atitinkamai maždaug 17 l ir 22 l. Į žmogaus bronchų epitelio gleivinės skystį ceftazidimo ir avibaktamo patenka vienodai (koncentracijos jame sudaro apie 30 % esančios plazmoje). Panašus būna ir jų koncentracijų bronchų epitelio gleivinės skystyje bei plazmoje kitimas laikui bėgant.

Per nepažeistą kraujo ir smegenų barjerą ceftazidimo patenka mažai. Esant smegenų dangalų uždegimui, smegenų skystyje susidaro 4-20 mg/l ar net didesnė ceftazidimo koncentracija. Ar per kraujo ir smegenų barjerą patenka avibaktamo, kliniškai netirta. Vis dėlto ceftazidimo ir avibaktamo AUC triušių smegenų skystyje esant smegenų dangalų uždegimui sudarė atitinkamai 43 % ir 38 % esančių plazmoje. Ceftazidimas greitai patenka per placentą, jo išskiriama su moters pienu.

Biotransformacija

Ceftazidimas nemetabolizuojamas. Žmogaus kepenų preparatuose (mikrosomose ir hepatocituose) avibaktamo metabolizmo taip pat nenustatyta. Pagrindinis su vaistu susijęs komponentas žmogaus plazmoje ir šlapime, pavartojus ¹⁴C-avibaktamo, buvo nepakitęs avibaktamas.

Eliminacija

Į veną suleistų ceftazidimo ir avibaktamo terminaliniai pusiniai periodai ($t_{1/2}$) yra maždaug po 2 val. Ceftazidimas išskiriamas su šlapimu nepakitęs glomerulų filtracijos būdu, maždaug 80-90 % dozės randama šlapime per 24 val. Avibaktamas išskiriamas su šlapimu nepakitęs, jo inkstinis klirensas yra maždaug 158 ml/min. – tai leidžia manyti, kad vyksta ne tik glomerulų filtracija, bet ir aktyvi kanalėlių sekrecija. Maždaug 97 % avibaktamo dozės randama šlapime, 95 % – per 12 val. Mažiau kaip 1 % ceftazidimo išskiriama su tulžimi, mažiau kaip 0,25 % avibaktamo patenka į išmatas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tirtų ceftazidimo ir avibaktamo vienkartinę dozių (nuo 0,5 g iki 2 g ceftazidimui ir nuo 0,05 g iki 2 g avibaktamui) į veną farmakokinetika yra artima tiesinei. Infuzuojant 2 g/0,5 g ceftazidimo/avibaktamo į veną kas 8 val. iki 11 dienų sveikiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija normali, reikšmingos ceftazidimo ir avibaktamo akumuliacijos nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Ceftazidimo ir avibaktamo eliminacija būna lėtesnė, kai inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi. Kai inkstų funkcija vidutiniškai ar sunkiai sutrikusi, avibaktamo AUC būna vidutiniškai 3,8 karto ir 7 kartus didesnis (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvai ar vidutiniškai sutrikusi kepenų funkcija neturėjo įtakos ceftazidimo, 5 dienas leisto į veną po 2 g kas 8 val., farmakokinetikai žmonių, kurių inkstų funkcija normali, organizme. Ceftazidimo farmakokinetika esant sunkiai sutrikusiai kepenų funkcijai neiširta. Avibaktamo farmakokinetika neiširta esant jokios laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui.

Reikšmingo ceftazidimo ir avibaktamo metabolizmo kepenyse nenustatyta, todėl sutrikusi kepenų funkcija neturėtų reikšmingai įtakoti jų abiejų sisteminio klirensa.

Senyvi (nuo 65 metų) pacientai

Ceftazidimo klirensas senyvų pacientų organizme yra mažesnis. Tą daugiausiai lemia dėl amžiaus sumažėjęs ceftazidimo inkstų klirensas. Vidutinis pusinis ceftazidimo eliminacijos periodas senyviams (80 metų ir vyresniems) pacientams leidžiant po 2 g kas 12 val. boliusais į veną buvo nuo 3,5 iki 4 val.

Per 30 min. infuzavus vienkartinę 500 mg avibaktamo dozę į veną, jo terminalinis pusinis periodas senyviams žmonėms buvo ilgesnis (tą galėjo nulemti dėl amžiaus sumažėjęs inkstų klirensas).

Vaikų populiacija

Nuo 3 mėnesių iki <18 metų pacientams vaikams, kurie sirgo įtariamomis arba nustatytomis infekcinėmis ligomis, ceftazidimo ir avibaktamo farmakokinetika vertinta po vienos ceftazidimo 50 mg/kg ir avibaktamo 12,5 mg/kg dozės <40 kg sveriantiems pacientams arba vienos Zavicefta 2 g/0,5 g (2 gramai ceftazidimo ir 0,5 gramo avibaktamo) dozės ≥40 kg sveriantiems pacientams. Ceftazidimo ir avibaktamo koncentracijos plazmoje vertės visose keturiose tiriamųjų amžiaus kohortose (nuo 3 mėnesių iki <2 metų, nuo 2 iki <6 metų, nuo 6 iki <12 metų ir nuo 12 iki <18 metų) buvo panašios. Ceftazidimo ir avibaktamo AUC₀₋₁ ir C_{max} vertės dviejose vyresnio amžiaus kohortose (pacientų vaikų nuo 6 iki <18 metų), kuriose farmakokinetikos mėginiai imti dažniau, buvo panašios į stebėtas sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, suvartojus Zavicefta 2 g/0,5 g. Šio tyrimo ir dviejų 2 fazės vaikų tyrimų su pacientais, sergančiais kVPI ir kŠTI, duomenys sujungti su suaugusiųjų (nuo 1 fazės iki 3 fazės) FK duomenimis, siekiant atnaujinti populiacijos FK modelį, kuris naudotas atlikti simuliacijoms, skirtoms FK / FD tikslinių verčių pasiekimui įvertinti. Šios simuliacijos parodė, kad taikant rekomenduojamą dozavimo režimą kVPI, kŠTI ir LIP / DPVSP sergantiems pacientams vaikams ir dozių koregavimą pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, gautos sisteminės ekspozicijos ir FK / FD tikslinių verčių pasiekimo vertės, kurios panašios į nustatytas suaugusiems, vartojusiems patvirtintą 2 g/0,5 g Zavicefta dozę, suleidžiamą per 2 valandas 8 valandų intervalu.

Ceftazidimo su avibaktamu vartojimo vaikų amžiaus nuo 3 mėnesių iki <6 mėnesių grupėse patirties nepakanka. Rekomenduojami dozavimo režimai pagrįsti simuliacija, atlikta naudojant galutinius populiacijos FK modelius. Simuliacijos parodė, kad taikant rekomenduojamus dozavimo režimus pasiekiamos ekspozicijos, panašios į nustatytas kitose amžiaus grupėse, kuriose FK / FD tikslinės vertės pasiektos >90 %. Remiantis baigtų klinikinių tyrimų su vaikais duomenimis, taikant rekomenduojamus dozavimo režimus perteklinės arba nepakankamos ekspozicijos įrodymų nuo 3 mėnesių iki <6 mėnesių amžiaus tiriamiesiems nenustatyta.

Be to, yra labai nedaug duomenų su nuo 3 mėnesių iki <2 metų amžiaus vaikais, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($KK \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), o duomenų esant sunkiam inkstų funkcijos pažeidimui baigtuose klinikiniuose tyrimuose su vaikais negauta visai. Simuliacijos su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atliktos naudojant ceftazidimo ir avibaktamo populiacijos FK modelius.

Ceftazidimo ir avibaktamo farmakokinetika buvo įvertinta 45 pacientams vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus, kuriems buvo įtarta arba patvirtinta infekcija, po vienkartinės ir daugiartinės ceftazidimo 20 mg/kg ir avibaktamo 5 mg/kg dozės pacientams nuo gimimo iki 28 dienų (įskaitant neišnešiotus naujagimius) arba ceftazidimo 30 mg/kg ir avibaktamo 7,5 mg/kg dozės pacientams nuo vieno mėnesio iki mažiau kaip 3 mėnesių amžiaus. Ceftazidimo ir avibaktamo koncentracijos plazmoje visose amžiaus grupėse buvo panašios. Šio tyrimo duomenys buvo panaudoti ankstesniam populiacijos FK modeliui atnaujinti ir simuliacijoms atlikti, kad būtų galima įvertinti, kaip pasiekiamas FK / FD tikslas. Šios simuliacijos parodė, kad taikant rekomenduojamus dozavimo režimus išnešiotiems naujagimiams (gestacinis amžius [GA] ≥ 37 savaitės), neišnešiotiems naujagimiams (GA nuo 26 savaitių iki < 31 savaitės ir GA nuo 31 savaitės iki < 37 savaitių) ir kūdikiams, kurių amžius nuo 28 dienų iki < 3 mėnesių, sisteminės ekspozicijos ir FK / FD tikslinių verčių pasiekimo vertės yra panašios į nustatytas suaugusiesiems, vartojusiems patvirtintą 2 g/0,5 g Zavicefta dozę, suleidžiamą per 2 valandas 8 valandų intervalu. Iš baigtų pediatrijų klinikinių tyrimų negauta duomenų apie neišnešiotus kūdikius, kurių GA mažesnis nei 31 savaitė, tad dozavimo rekomendacijos šiai amžiaus grupei pagrįstos vien farmakokinetiniu modeliavimu.

Lytis ir rasė

Lytis ir rasė reikšmingos įtakos ceftazidimo/avibaktamo farmakokinetikai neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ceftazidimas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ceftazidimo kancerogeniškumo tyrimo neatlikta.

Avibaktamas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Avibaktamo kancerogeniškumo tyrimo neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Vaikingiems triušiams leidžiant 300 ar 1000 mg/kg avibaktamo per parą, nustatytas su doze susijęs vidutinio vaisių kūno svorio sumažėjimas ir sulėtėjęs kaulėjimas, kuriuos galėjo nulemti toksinis poveikis vaikingoms patelėms. Plazmos ekspozicija, atitinkanti NOAEL vaikingoms patelėms ir vaisiams (100 mg/kg per parą), rodo vidutines arba siauras saugumo ribas.

Kenksmingo poveikio žiurkių embrionų ir vaisių vystymuisi bei vaisingumui nenustatyta. Avibaktamo, skiriamo žiurkėms vaikingumo ir žindymo laikotarpiams, poveikio palikuonių išgyvenimui, augimui ir vystymuisi nenustatyta, tačiau padažnėjo inkstų geldelių ir šlapimtakių išsiplėtimo atvejai < 10 % palikuonių, kai patelių ekspozicija atitiko maždaug 1,5 terapinės žmogui arba ją viršijo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis natrio karbonatas

6.2 Nesuderinamumas

Zavicefta suderinamumas su kitais vaistiniais preparatais neištirtas. Zavicefta negalima maišyti arba pilti į tirpalus, kuriuose yra kitų vaistinių preparatų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Sausi milteliai

3 metai

Ištirpinus

Ištirpintą flakono turinį reikia suvartoti nedelsiant.

Praskiedus

Infuziniai maišeliai

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija 8 mg/ml), cheminės ir fizinės savybės 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 12 val. ir paskui ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje – iki 4 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija nuo > 8 mg/ml iki 40 mg/ml), cheminės ir fizinės savybės ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 4 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Mikrobiologijos požiūriu šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai milteliai buvo ištirpinti ir tirpalas praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas. Ši trukmė ir sąlygos neturi viršyti anksčiau nurodytų.

Infuziniai švirkštai

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija nuo ≥ 8 mg/ml iki 40 mg/ml), cheminės ir fizinės savybės ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 6 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Mikrobiologijos požiūriu šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai milteliai buvo ištirpinti ir tirpalas praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas. Ši trukmė neturi viršyti 6 val. vaistinį preparatą laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml 1 tipo stiklo flakonas su guminiu (halobutiliniu) kamščiu ir aliuminine plomba su nuplėšiamu dangteliu.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas pakuotėse po 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą reikia ištirpinti miltelius injekciniam vandenyje ir paskui nedelsiant praskiesti gautą koncentratą. Ištirpinus miltelius gautas tirpalas yra blyškiai geltonas ir be dalelių.

Zavicefta (ceftazidimas / avibaktamas) – tai sudėtinis vaistinis preparatas; kiekviename flakone yra 2 g ceftazidimo ir 0,5 g avibaktamo fiksuotu santykiu 4:1. Dozavimo rekomendacijos paremtos atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Ruošiant ir leidžiant tirpalą, reikia laikytis įprastinių aseptikos sąlygų. Doses galima paruošti atitinkamo dydžio infuziniame maišelyje arba infuziniame švirkšte.

Parenterinius vaistinius preparatus prieš skiriant reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių.

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Visas laikotarpis nuo miltelių tirpinimo pradžios iki infuzinės intraveninės sistemos paruošimo pabaigos turi būti ne ilgesnis kaip 30 minučių.

Dozių suaugusiems ir vaikams gaminimo INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE instrukcijos

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti gaminant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 8–40 mg/ml ceftazidimo. Visus skaičiavimus reikia atlikti prieš pradėdant šiuos veiksmus.

- Toliau pateikti išsamūs veiksmai, kaip pagaminti 20 mg/ml koncentracijos tirpalą (pakankamą daugeliu atvejų) **pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 iki 12 mėnesių**.
- Toliau pateikti išsamūs veiksmai, kaip pagaminti **10 mg/ml koncentracijos** tirpalą (pakankamą daugeliu atvejų) **pacientams vaikams, kurių amžius nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių**.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml ceftazidimo)**:

- a) pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
- b) ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
- c) dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).

2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą** (galutinė koncentracija turi būti **8–40 mg/ml** ceftazidimo):

- a) infuziniame maišelyje: toliau skieskite pradinį tirpalą, perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį į infuzinį maišelį su vienu iš šių tirpalų: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu arba Ringerio laktato tirpalu;
- b) infuziniame švirkšte: toliau skieskite pradinį tirpalą, į infuzinį švirkštą perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį kartu su pakankamu tūriu skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo).

Žr. 8 lentelę toliau.

8 lentelė. Zavicefta dozių suaugusiems ir vaikams gaminimas INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE

Zavicefta (ceftazidimo) dozė ¹	Tūris, kurį reikia ištraukti iš flakono su pradinio tirpalu	Galutinis tūris infuziniame maišelyje po atskiedimo ²	Galutinis tūris infuziniame švirkšte ³
2 g	Visas turinys (apie 12 ml)	nuo 50 ml iki 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	nuo 25 ml iki 125 ml	nuo 25 ml iki 50 ml
0,75 g	4,5 ml	nuo 19 ml iki 93 ml	nuo 19 ml iki 50 ml
Visos kitos dozės	Tūris (ml), apskaičiuotas pagal reikiamą dozę: Dozė (mg cefazidimo) ÷ 167,3 mg/ml cefazidimo	Tūris (ml) gali skirtis, priklausomai nuo turimo infuzinio maišelio dydžio ir pageidaujamos galutinės koncentracijos (turi būti 8–40 mg/ml cefazidimo)	Tūris (ml) gali skirtis, priklausomai nuo turimo infuzinio švirkšto dydžio ir pageidaujamos galutinės koncentracijos (turi būti 8–40 mg/ml cefazidimo)

¹ Atsižvelgiant tik į cefazidimo sudedamąją dalį.

² Praskieskite iki galutinės 8 mg/ml cefazidimo koncentracijos, kad cefazidimas būtų stabilus iki 12 valandų 2–8 °C temperatūroje, po to iki 4 valandų ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje (t. y. praskieskite 2 g cefazidimo dozę 250 ml, 1 g cefazidimo dozę 125 ml, 0,75 g cefazidimo dozę 93 ml ir t. t.). Visų kitų cefazidimo koncentracijų (nuo > 8 mg/ml iki 40 mg/ml) stabilumas vartojant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje yra iki 4 valandų.

³ Praskieskite iki galutinės nuo ≥ 8 mg/ml iki 40 mg/ml cefazidimo koncentracijos, kad cefazidimas būtų stabilus iki 6 valandų ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti ruošiant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 20 mg/ml cefazidimo (pakankama daugeliu atvejų). Galima paruošti ir kitokios koncentracijos tirpalus, tačiau galutinė koncentracija turi būti 8–40 mg/ml cefazidimo.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml cefazidimo)**:
 - a) pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
 - b) ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
 - c) dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).
2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą**, kad gautumėte **20 mg/ml** galutinę cefazidimo koncentraciją:
 - a) toliau skieskite pradinį tirpalą, į infuzinį švirkštą perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį kartu su pakankamu tūriu skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo);
 - b) skaičiavimams patvirtinti žr. 9, 10 arba 11 lentelę toliau. Vertės yra apytikslės, nes gali reikėti jas suapvalinti iki artimiausios tinkamo dydžio švirkšto padalos. Atkreipkite dėmesį, kad lentelėse NENURODYTOS VISOS galimos apskaičiuotosios dozės, tačiau į jas galima atsižvelgti numatant apytikslį tūrį skaičiavimui patvirtinti.

9 lentelė. Zavicefta (20 mg/ml galutinės cefazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių kreatinino klirensas (KK) > 50 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg cefazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn.	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
50 mg/kg cefazidimo	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
nuo 3 mėn. iki < 6 mėn. 40 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

10 lentelė. Zavicefta (20 mg/ml galutinės ceftazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių KK 31–50 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn. 25 mg/kg ceftazidimo	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
nuo 3 mėn. iki <6 mėn. 20 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

11 lentelė. Zavicefta (20 mg/ml galutinės ceftazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių KK 16–30 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn. 18,75 mg/kg ceftazidimo	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

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
	12	225	1,3	9,6
nuo 3 mėn. iki <6 mėn. 15 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti ruošiant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 10 mg/ml ceftazidimo ir kuris tinkamas skirti mažesnes kaip 250 mg dozes pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus. Galima paruošti ir kitokios koncentracijos tirpalus, tačiau galutinė koncentracija turi būti 8–40 mg/ml ceftazidimo.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml ceftazidimo)**:
 - a) pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
 - b) ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
 - c) dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).
2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą**, kad gautumėte **10 mg/ml** galutinę ceftazidimo koncentraciją:
 - a) toliau skieskite pradinį tirpalą, perkeldami 3 ml pradinio tirpalo į infuzinį maišelį arba į švirkštą su 47 ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba dekstrozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu), kad susidarytų galutinis 50 ml tūris;
 - b) kruopščiai išmaišykite (pvz., švelniai apverskite infuzinį maišelį arba naudodami švirkštų jungtį švelniai perleiskite tirpalą pirmyn ir atgal bent 5 kartus tarp 2 švirkštų);
 - c) į infuzinį švirkštą įtraukite tinkamą **10 mg/ml** ceftazidimo tirpalo kiekį. Toliau pateiktoje 12 lentelėje nurodytas tirpalo tūris, kurį reikia įsiurbti į infuzinį švirkštą vartojimui. Vertės yra apytikslės, nes gali reikėti jas suapvalinti iki artimiausios tinkamo dydžio švirkšto padalos. Atkreipkite dėmesį, kad lentelėse NENURODYTOS visos galimos apskaičiuotosios dozės, tačiau į jas galima atsižvelgti numatant apytikslį turį skaičiavimui patvirtinti.

12 lentelė. Zavicefta dozavimas pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus, naudojant 50 ml Zavicefta tirpalą (galutinė ceftazidimo koncentracija 10 mg/ml), paruošto iš flakono ištraukus 3 ml pradinio tirpalo ir papildomai įpylus 47 ml skiediklio.

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	10 mg/ml (ceftazidimo) tirpalo tūris (ml) vartojimui
Išnešioti kūdikiai (nėštumas ≥ 37 savaičių) nuo > 28 dienų iki < 3 mėnesių ARBA	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

Neišnešioti kūdikiai nuo > 44 savaičių iki < 53 savaičių PMA 30 mg/kg ceftazidimo	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Išnešioti naujagimiai (nėštumas $\geq$ 37 savaičių) nuo gimimo iki $\leq$ 28 dienų ARBA Neišnešioti naujagimiai ir kūdikiai nuo 26 iki $\leq$ 44 savaičių PMA 20 mg/kg ceftazidimo	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
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1109/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. birželio 24 d.

Paskutinio perregistravimo data 2021 m. vasario 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
ceftazidimum/avibactamum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra ceftazidimo pentahidrato kiekis, atitinkantis 2 g ceftazidimo, ir avibaktamo natrio druskos kiekis, atitinkantis 0,5 g avibaktamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šio vaisto sudėtyje yra daug natrio (daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Prieš vartojant praskiesti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU1/16/1109/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g milteliai koncentratui
ceftazidimum/avibactamum

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

ceftazidimas 2 g/avibaktamas 0,5 g

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zavicefta 2 g/0,5 g milteliai infuzinio tirpalo koncentratui ceftazidimas/avibaktamas (*ceftazidimum/avibactamum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zavicefta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zavicefta
3. Kaip vartoti Zavicefta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zavicefta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zavicefta ir kam jis vartojamas

Kas yra Zavicefta?

Zavicefta yra antibiotikų grupės vaistas, kurio sudėtyje yra 2 veikliosios medžiagos – ceftazidimas ir avibaktamas.

- Ceftazidimas priklauso antibiotikų, vadinamų cefalosporiniais, grupei. Jis gali sunaikinti daugelio rūšių bakterijas.
- Avibaktamas yra beta laktamazių inhibitorius, padedantis ceftazidimui sunaikinti kai kurias bakterijas, kurių jis vienas sunaikinti negalėtų.

Kam vartojamas Zavicefta?

Zavicefta vartojamas gydyti suaugusiesiems ir pacientams vaikams nuo gimimo, kurie serga:

- skrandžio ir žarnų (t.y. pilvo) infekcinėmis ligomis;
- šlapimo pūslės ar inkstų (šlapimo takų) infekcinėmis ligomis;
- plaučių uždegimu (pneumonija);
- bakterijų, kurių kiti antibiotikai negali sunaikinti, sukeltomis infekcinėmis ligomis.

Zavicefta skirtas suaugusiųjų kraujo infekcijos, susijusios su pilvo arba šlapimo takų infekcija arba plaučių uždegimu, gydymui.

Kaip veikia Zavicefta?

Zavicefta naikina tam tikrų rūšių bakterijas, kurios gali sukelti sunkių infekcijų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zavicefta

Zavicefta vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ceftazidimui, avibaktamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija kitiems cefalosporinų grupės antibiotikams;
- jeigu kuris nors kitas (penicilinų arba karbapenemų grupės) antibiotikas Jums buvo sukėlęs sunkią alerginę reakciją.

Jeigu yra kuri nors aukščiau nurodyta problema, Zavicefta Jums vartoti negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, prieš vartodami Zavicefta.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zavicefta, jeigu:

- kuris nors kitas (penicilinų arba karbapenemų grupės) antibiotikas Jums buvo sukėlęs kokią nors alerginę reakciją (net jeigu tai buvo tik odos išbėrimas);
- gydant cefprozimu gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *DRESS*), ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ÜGEP). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš šių sunkių odos reakcijų simptomų, aprašytų 4 skyriuje;
- nesveiki Jūsų inkstai (gydytojas gali skirti mažesnę dozę, nes per didelė gali sukelti įvairių sutrikimų, įskaitant traukulius, žr. skyrių „**Ką daryti pavartojus per didelę Zavicefta dozę?**“).

Jeigu yra kuri nors aukščiau nurodyta problema arba abejojate, aptarkite tai su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zavicefta.

Jeigu, vartojant šį vaistą, prasidėtų viduriavimas, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kitos infekcijos

Yra nedidelė galimybė, kad vartojant Zavicefta arba vėliau gali pasireikšti kita infekcija, sukelta kitų bakterijų. Tai gali būti pienligė (burnos ertmės arba lytinių organų srities grybelių infekcija).

Laboratoriniai tyrimai

Jeigu ruošiatės kokiame nors tyrimui, pasakykite gydytojui, kad vartojate Zavicefta. Tai svarbu dėl to, kad tam tikro tyrimo (DAGT, dar vadinamo Kumbso mėginiu) rezultatas gali būti nenormalus. Šis tyrimas yra skirtas nustatyti antikūnams prieš raudonuosius kraujo kūnelius.

Be to, Zavicefta gali turėti įtakos kai kurių cukraus šlapime tyrimų rezultatams. Apie tai, kad vartojate Zavicefta, pasakykite kraują imančiam žmogui.

Kiti vaistai ir Zavicefta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Prieš pradėdami vartoti Zavicefta, pasakykite gydytojui, jeigu gydotės kuriuo nors iš šių vaistų:

- antibiotiku, kuris vadinamas chloramfenikoliu;
- aminoglikozidų grupės antibiotiku, pvz., gentamicinu arba tobramicinu;
- šlapimą varančiu vaistu – furozemidu;
- vaistu nuo podagros – probenecidu.

Jeigu gydotės kuriuo nors iš aukščiau išvardytų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Zavicefta.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zavicefta gali sukelti svaigulį, dėl kurio gali sutrikti gebėjimas vairuoti, dirbti su prietaisais ir valdyti mechanizmus.

Zavicefta sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra maždaug 146 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 7,3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu Jums reikia vartoti po 3 arba daugiau flakonų per parą ir

gydymą tęsti ilgesnį laikotarpį, ypač jeigu Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti Zavicefta

Zavicefta Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.

Kokią dozę vartoti?

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra vieno flakono turinys (2 g ceftazidimo ir 0,5 g avibaktamo) kas 8 val. Dozę pacientams vaikams nuo gimimo apskaičiuos gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko kūno svorį ir amžių.

Šis vaistas sulašinamas į veną, paprastai per maždaug 2 val.

Gydymo kurso trukmė dažniausiai būna 5-14 dienų, priklausomai nuo infekcijos rūšies ir organizmo reakcijos į gydymą.

Žmonėms, kurių inkstai nesveiki

Jeigu Jūsų inkstai nesveiki, gydytojas gali skirti mažesnę dozę, kadangi Zavicefta šalinamas iš organizmo per inkstus.

Ką daryti pavartojus per didelę Zavicefta dozę?

Zavicefta Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl netinkamos dozės pavartojimo tikimybė yra maža. Jeigu vis dėlto pasireikštų šalutinis poveikis arba manytumėte, kad Jums suleista per didelė Zavicefta dozė, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Per didelę Zavicefta dozę gali sutrikdyti smegenų veiklą bei sukelti traukulius ir komą.

Pamiršus pavartoti Zavicefta

Jeigu manote, kad Jums nebuvo suleista šio vaisto dozė, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių sunkių šalutinių poveikių (Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos):

- rausvos dėmės ant liemens, kurios yra taikinio formos arba apskritos, dažnai su pūslėmis centre; odos lupimasis; burnos, gerklės, nosies, lyties organų ir akių opos. Prieš šį sunkų odos išbėrimą gali atsirasti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (*DRESS* sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas);
- išplitęs raudonas išbėrimas su žvyneliais, su guzeliais po oda ir pūslėmis, lydimas karščiavimo. Simptomai paprastai pasireiškia gydymo pradžioje (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė);
- sunkios alerginės reakcijos – požymiai yra staigus lūpų, veido, gerklės ar liežuvio tinimas, didelis bėrimas ar kita stipriai išreikšta odos reakcija, pasunkėjęs rijimas ar kvėpavimas, arba staigus krūtinės skausmas (kuris gali būti *Kounis* sindromo požymis). Tokios reakcijos gali kelti pavojų gyvybei;
- viduriavimas, kuris stiprėja ar nepraeina, arba gleivės ar kraujas išmatose (taip gali atsitikti vartojant Zavicefta arba vėliau). Pasireiškus tokių sutrikimų, vaistų nuo viduriavimo vartoti negalima.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors aukščiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, apie jį pasakykite gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį, apie jį pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pakitęs tyrimo, vadinamo DAGT arba Kumbso mėginiu, rezultatas (jis skirtas nustatyti antikūnams prieš raudonuosius kraujo kūnelius). Gali pasireikšti anemija, dėl kurios gali jaustis nuovargis ir atsirasti gelta (pagelsti oda ir akys).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- grybelių sukelta burnos ertmės ar makšties infekcija;
- pakitęs tam tikrų kraujo kūnelių (eozinofilų arba trombocitų) kiekis (nustatomas tiriant kraują);
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- padidėjęs kai kurių kepenų gaminamų fermentų kiekis (nustatomas tiriant kraują);
- niežtintys odos iškilimai (dilgėlinė);
- niežulys;
- paraudimas, skausmas ar patinimas vietoje, kur Zavicefta buvo suleista į veną;
- karščiavimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs tam tikrų kraujo kūnelių (limfocitų) kiekis (nustatomas tiriant kraują);
- sumažėjęs tam tikrų kraujo kūnelių (leukocitų) kiekis (nustatomas tiriant kraują);
- dilgčiojimas ar nejautra;
- nemalonūs skonis burnoje;
- padidėjęs tam tikrų medžiagų (kreatinino ir šlapalo) kiekis kraujyje (jis rodo sutrikusią inkstų funkciją).

Labai retas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 asmenų):

- inksto dalies patinimas, dėl kurio sutrinka jo funkcija.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- reikšmingai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, kurie kovoja su infekcijomis, kiekis (nustatomas tiriant kraują);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis – hemolizinė mažakraujystė (nustatomas tiriant kraują);
- sunki alerginė reakcija (žr. „**Sunkus šalutinis poveikis**“ aukščiau);
- pageltę akių baltymai ar oda;
- staigus ir stiprus odos bėrimas, pūslių susidarymas arba lupimasis. Kartu gali pasireikšti didelis karščiavimas ar sąnarių skausmas – šie sutrikimai gali rodyti sunkesnę ligą, pvz., toksinę epidermio nekrolizę, Stivenso-Džonsono sindromą, daugiaformę eritemą, būklę, vadinamą *DRESS* (reakciją į vaistą su padidėjusiu eozinofilų kiekiu kraujyje ir viso organizmo sutrikimų simptomais), arba ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP);
- patinimas po oda, ypač lūpų ir aplink akis.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors aukščiau nurodytą šalutinį poveikį, apie jį pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta](#)

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zavicefta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zavicefta sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ceftazidimas ir avibaktamas. Kiekviename flakone yra ceftazidimo pentahidrato kiekis, atitinkantis 2 g ceftazidimo, ir avibaktamo natrio druskos kiekis, atitinkantis 0,5 g avibaktamo.
- Pagalbinė medžiaga yra bevandenis natrio karbonatas (žr. 2 skyriuje „Zavicefta sudėtyje yra natrio“).

Zavicefta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zavicefta yra nuo baltos iki geltonos spalvos milteliai infuzinio tirpalo koncentratui flakone. Pakuotėje yra 10 flakonų.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu: prieš skirdami šio vaistinio preparato, susipažinkite su Preparato charakteristikų santrauka (PCS).

Zavicefta suderinamumas su kitais vaistiniais preparatais neištirtas. Zavicefta negalima maišyti arba pilti į tirpalus, kuriuose yra kitų vaistinių preparatų.

Prieš vartojimą reikia ištirpinti miltelius injekciniame vandenyje ir paskui nedelsiant praskiesti gautą koncentratą. Ištirpinus miltelius gaunamas blyškiai geltonas tirpalas be dalelių.

Tirpindami švelniai sumaišykite ir patikrinkite, ar ištirpo visas turinys. Parenterinius vaistinius preparatus prieš skiriant reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių.

Infuziniai maišeliai

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su PCS 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija 8 mg/ml), cheminės ir fizinės savybės 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 12 val. ir paskui ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje – iki 4 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su PCS 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija nuo > 8 mg/ml iki 40 mg/ml), cheminės ir fizinės savybės ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 4 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Mikrobiologiniu požiūriu šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai milteliai buvo ištirpinti ir tirpalas praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas. Ši trukmė ir sąlygos neturi viršyti anksčiau nurodytų.

Infuziniai švirkštai

Jei intraveninis tirpalas ruošiamas su PCS 6.6 skyriuje išvardytais skiedikliais (ceftazidimo koncentracija nuo $\geq$ 8 mg/ml iki 40 mg/ml), cheminės ir fizinės paruošto vaistinio preparato savybės vartojant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje išlieka stabilios iki 6 val. (skaičiuojant nuo pirmojo flakono pradūrimo).

Mikrobiologiniu požiūriu šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejį, kai milteliai buvo ištirpinti ir tirpalas praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas. Ši trukmė neturi viršyti 6 val. vaistinį preparatą laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Zavicefta (ceftazidimas / avibaktamas) – tai sudėtinis vaistinis preparatas; kiekviename flakone yra 2 g ceftazidimo ir 0,5 g avibaktamo fiksuotu santykiu 4:1. Dozavimo rekomendacijos paremtos atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Ruošiant ir leidžiant tirpalą reikia laikytis įprastinių aseptikos sąlygų. Doses galima gaminti atitinkamo dydžio infuziniame maišelyje arba infuziniame švirkšte.

Gautą tirpalą reikia sulašinti per 120 minučių.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Visas laikotarpis nuo miltelių tirpinimo pradžios iki infuzinės intraveninės sistemos paruošimo pabaigos turi būti ne ilgesnis kaip 30 minučių.

Dozių suaugusiesiems ir vaikams paruošimo INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE instrukcijos

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti ruošiant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 8–40 mg/ml ceftazidimo. Visus skaičiavimus reikia atlikti prieš pradėdant šiuos veiksmus.

- Toliau pateikti išsamūs veiksmai, kaip pagaminti 20 mg/ml koncentracijos tirpalą (pakankamą daugeliu atvejų) **pacientams vaikams, kurių amžius nuo 3 iki 12 mėnesių**.
- Toliau pateikti išsamūs veiksmai, kaip pagaminti **10 mg/ml koncentracijos** tirpalą (pakankamą daugeliu atvejų) **pacientams vaikams, kurių amžius nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių**.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml ceftazidimo)**:

- pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
- ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
- dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).

2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą** (galutinė koncentracija turi būti **8–40 mg/ml** ceftazidimo):

- infuziniame maišelyje: toliau skieskite pradinį tirpalą, perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį į infuzinį maišelį su vienu iš šių tirpalų: natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu arba laktatiniu Ringerio tirpalu;
- infuziniame švirkšte: toliau skieskite pradinį tirpalą, į infuzinį švirkštą perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį kartu su pakankamu tūriu skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo).

Žr. lentelę toliau.

Zavicefta dozių suaugusiesiems ir vaikams paruošimas INFUZINIAME MAIŠELYJE arba INFUZINIAME ŠVIRKŠTE

Zavicefta (ceftazidimo) dozė¹	Tūris, kurį reikia ištraukti iš flakono su pradiniu tirpalu	Galutinis tūris infuziniame maišelyje po atskiedimo²	Galutinis tūris infuziniame švirkšte³
2 g	visas turinys (apie 12 ml)	nuo 50 ml iki 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	nuo 25 ml iki 125 ml	nuo 25 ml iki 50 ml
0,75 g	4,5 ml	nuo 19 ml iki 93 ml	nuo 19 ml iki 50 ml
Visos kitos dozės	Tūris (ml), apskaičiuotas pagal reikiamą dozę: Dozė (mg ceftazidimo) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidimo	Tūris (ml) gali skirtis, priklausomai nuo turimo infuzinio maišelio dydžio ir pageidaujamos galutinės koncentracijos (turi būti 8–40 mg/ml ceftazidimo)	Tūris (ml) gali skirtis, priklausomai nuo turimo infuzinio švirkšto dydžio ir pageidaujamos galutinės koncentracijos (turi būti 8–40 mg/ml ceftazidimo)

¹ Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

² Praskieskite iki galutinės 8 mg/ml ceftazidimo koncentracijos, kad ceftazidimas būtų stabilus iki 12 valandų 2–8 °C temperatūroje, po to iki 4 valandų ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje (t. y. praskieskite 2 g ceftazidimo dozę 250 ml, 1 g ceftazidimo dozę 125 ml, 0,75 g ceftazidimo dozę 93 ml ir t. t.). Visų kitų ceftazidimo koncentracijų (nuo > 8 mg/ml iki 40 mg/ml) stabilumas vartojant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje yra iki 4 valandų.

³ Praskieskite iki galutinės nuo ≥ 8 mg/ml iki 40 mg/ml ceftazidimo koncentracijos, kad ceftazidimas būtų stabilus iki 6 valandų ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti ruošiant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 20 mg/ml ceftazidimo (pakankama daugeliu atvejų). Galima paruošti ir kitokios koncentracijos tirpalus, tačiau galutinė koncentracija turi būti 8–40 mg/ml ceftazidimo.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml ceftazidimo)**:

- pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
- ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
- dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).

2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą**, kad gautumėte **20 mg/ml** galutinę ceftazidimo koncentraciją:

- toliau skieskite pradinį tirpalą, į infuzinį švirkštą perkeldami tinkamai apskaičiuotą pradinio tirpalo tūrį kartu su pakankamu tūriu skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinio tirpalo);
- skaičiavimams patvirtinti žr. lenteles toliau. Vertės yra apytikslės, nes gali reikėti jas suapvalinti iki artimiausios tinkamo dydžio švirkšto padalos. Atkreipkite dėmesį, kad lentelėse NENURODYTOS VISOS galimos apskaičiuotosios dozės, tačiau į jas galima atsižvelgti numatant apytikslį tūrį skaičiavimui patvirtinti.

Zavicefta (20 mg/ml galutinės ceftazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių kreatinino klirensas (KK) > 50 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn. 50 mg/kg ceftazidimo	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
nuo 3 mėn. iki < 6 mėn. 40 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Zavicefta (20 mg/ml galutinės ceftazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių KK 31–50 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn. 25 mg/kg ceftazidimo	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
nuo 3 mėn. iki <6 mėn. 20 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Zavicefta (20 mg/ml galutinės ceftazidimo koncentracijos) paruošimas 3–12 mėnesių amžiaus pacientams vaikams, kurių KK 16–30 ml/min./1,73 m²

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	Pradinio tirpalo, kurį reikia ištraukti iš flakono, tūris (ml)	Skiediklio tūris, kurį reikia pridėti maišant (ml)
nuo 6 mėn. iki 12 mėn. 18,75 mg/kg ceftazidimo	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
nuo 3 mėn. iki <6 mėn. 15 mg/kg ceftazidimo	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.

Pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus

PASTABA. Toliau aprašyta procedūra, kokius veiksmus reikia atlikti ruošiant infuzinį tirpalą, kurio galutinė koncentracija yra 10 mg/ml ceftazidimo ir kuris tinkamas skirti mažesnes kaip 250 mg dozes pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus. Galima paruošti ir kitokios koncentracijos tirpalus, tačiau galutinė koncentracija turi būti 8–40 mg/ml ceftazidimo.

1. Paruoškite **pradinį tirpalą (167,3 mg/ml ceftazidimo)**:
 - a) pradurkite švirkšto adata flakono kamštį ir suleiskite 10 ml sterilaus injekcinio vandens;
 - b) ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad susidarytų skaidrus tirpalas;
 - c) dujoms išleisti skirta adata pradurkite flakono kamštį **tik po to**, kai vaistinis preparatas jau bus ištirpęs, kad sumažėtų spaudimas flakone (tai svarbu norint, kad vaistinis preparatas išliktų sterilus).
2. Paruoškite **galutinį infuzinį tirpalą**, kad gautumėte **10 mg/ml** galutinę ceftazidimo koncentraciją:
 - a) toliau skieskite pradinį tirpalą, perkeldami 3 ml pradinio tirpalo į infuzinį maišelį arba į švirkštą su 47 ml skiediklio (natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba dekstrozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu), kad susidarytų galutinis 50 ml tūris;
 - b) kruopščiai išmaišykite (pvz., švelniai apverskite infuzinį maišelį arba naudodami švirkštų jungtį švelniai perleiskite tirpalą pirmyn ir atgal bent 5 kartus tarp 2 švirkštų);
 - c) į infuzinį švirkštą įtraukite tinkamą **10 mg/ml** ceftazidimo tirpalo kiekį. Toliau pateiktoje lentelėje nurodytas tirpalo tūris, kurį reikia įsiurbti į infuzinį švirkštą vartojimui. Vertės yra apytikslės, nes gali reikėti jas suapvalinti iki artimiausios tinkamo dydžio švirkšto padalos. Atkreipkite dėmesį, kad lentelėse NENURODYTOS visos galimos apskaičiuotosios dozės, tačiau į jas galima atsižvelgti numatant apytikslį turį skaičiavimui patvirtinti.

Zavicefta dozavimas pacientams vaikams nuo gimimo (įskaitant neišnešiotus) iki < 3 mėnesių amžiaus, naudojant 50 ml Zavicefta tirpalo (galutinė ceftazidimo koncentracija 10 mg/ml), paruošto iš flakono ištraukus 3 ml pradinio tirpalo ir papildomai įpylus 47 ml skiediklio.

Amžius ir Zavicefta dozė (mg/kg) ¹	Kūno svoris (kg)	Dozė (mg ceftazidimo)	10 mg/ml (ceftazidimo) tirpalo tūris (ml) vartojimui
Išnešioti kūdikiai (nėštumas ≥ 37 savaičių) nuo > 28 dienų iki < 3 mėnesių ARBA Neišnešioti kūdikiai nuo > 44 savaičių iki < 53 savaičių PMA 30 mg/kg ceftazidimo	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
Išnešioti naujagimiai (nėštumas ≥ 37 savaičių) nuo gimimo iki ≤ 28 dienų ARBA Neišnešioti naujagimiai ir kūdikiai nuo 26 iki ≤ 44 savaičių PMA 20 mg/kg ceftazidimo	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
	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 Atsižvelgiant tik į ceftazidimo sudedamąją dalį.