

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zavicefta 2 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur ceftazidīma pentahidrātu, kas atbilst 2 g ceftazidīma (*ceftazidimum*), un avibaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g avibaktāma (*avibactamum*).

Pēc pulvera izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 167,3 mg ceftazidīma un 41,8 mg avibaktāma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Zavicefta satur aptuveni 146 mg nātrija katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balts vai dzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zavicefta indicēts pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no dzimšanas turpmāk norādīto infekciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- komplikēta intraabdomināla infekcija (kIAI),
- komplikēta urīnceļu infekcija (kUCI), arī pielonefrīts,
- hospitāla pneimonija (HP), arī ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija (VSP),

Pieaugušo pacientu ar bakterēmiju, kas radusies vai varētu būt radusies saistībā ar kādu no iepriekš uzskaitītajām infekcijām, ārstēšanai.

Zavicefta ir indicēts arī aerobu gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu infekciju terapijai pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no dzimšanas ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par racionālu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no dzimšanas, kuru ārstēšanas iespējas ir ierobežotas, Zavicefta lietošana aerobisku gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu infekciju terapijai ir ieteicama tikai pēc infekcijas slimību ārstēšanā pietiekami pieredzējuša ārsta konsultācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Devas pieaugušajiem ar kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 ml/min

1. tabulā norādītas ieteicamās intravenozās devas pieaugušajiem ar aprēķinātu kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 mL/min (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā deva pieaugušajiem ar aprēķinātu CrCL > 50 mL/min¹

Infekcijas veids	Ceftazidīma/avibaktāma deva	Ievadīšanas biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
kIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	5-14 dienas
kUCI, arī pielonefrīts ³	2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	5-10 dienas ⁴
HP/VSP ³	2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	7-14 dienas
Bakterēmija, kas saistīta vai iespējami saistīta ar kādu no iepriekš minētajām infekcijām	2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	Terapijas ilgumam jāatbilst infekcijas vietai
Aerobu gramnegatīvu mikroorganismu izraisīta infekcija pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām ^{2,3}	2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	Atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes, patogēna(-iem) un pacienta klīniskā un bakterioloģiskā stāvokļa izmaiņām ⁵

¹ CrCL aprēķināts, izmantojot Kokfrota-Golta formulu.

²Jālieto kombinācijā ar metronidazolu, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā ir iesaistīti anaerobiskie patogēnie mikroorganismi.

³ Jālieto kombinācijā ar antibakteriālu līdzekli, kas darbojas pret grampozitīviem patogēniem mikroorganismiem, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā iesaistīti šādi mikroorganismi.

⁴ Kopējais lietošanas ilgums iekļauj Zavicefta lietošanu intravenozi, kam seko piemērota perorāla terapija.

⁵Pieredze par Zavicefta ārstēšanas ilgumu, kas pārsniedz 14 dienas, ir ļoti ierobežota.

Devas pediatriskajiem pacientiem ar kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

2. tabulā ir norādītas ieteicamās intravenozās devas pediatriskajiem pacientiem ar aprēķinātu kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamā deva pediatriskajiem pacientiem no 3 mēnešu vecuma ar aprēķinātu CrCL¹
> 50 ml/min/1,73 m²

Infekcijas veids	Vecuma grupa ⁸	Ceftazidīma/avibaktāma deva ⁷	Ievadīšanas biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
kIAI ^{2,3} VAI kUCI, arī pielonefrīts ³ VAI HP/VSP ³ VAI	6 mēneši līdz < 18 gadi	50 mg/kg/12,5 mg/kg līdz maksimāli 2 g/0,5 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	kIAI: 5 – 14 dienas kUCI ⁴ : 5 – 14 dienas HP/VSP: 7 – 14 dienas
aerobu gramnegatīvu mikroorganismu izraisīta infekcija pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (IĀI) ^{2,3}	3 mēneši līdz < 6 mēnešiem ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	IĀI: Atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes, patogēna(-iem) un pacienta klīniskā un bakterioloģiskā stāvokļa izmaiņām ⁵

¹ CrCL aprēķināts, izmantojot Švarca aprūpes vietas formulu.

² Jālieto kombinācijā ar metronidazolu, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā ir iesaistīti anaerobie patogēnie mikroorganismi.

³ Jālieto kombinācijā ar antibakteriālu līdzekli, kas darbojas pret grampozitīviem patogēniem mikroorganismiem, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā iesaistīti šādi mikroorganismi.

⁴ Kopējais norādītais terapijas ilgums var ietvert Zaficefta intravenozi un sekojošu atbilstošu perorālu terapiju.

⁵ Pieredze par Zavicefta ārstēšanas ilgumu, kas pārsniedz 14 dienas, ir ļoti ierobežota.

⁶ Pieredze ar Zavicefta lietošanu pediatriskajiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

⁷ Ceftazidīms/avibaktāms ir kombinētas zāles fiksētā attiecībā 4:1, un ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

⁸ Pētījumā iesaistītie pediatriskie pacienti vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem bija iznēsāti zīdaiņi (≥ 37 gestācijas nedēļas).

3. tabula. Ieteicamā deva pediatriskajiem pacientiem līdz 3 mēnešu vecumam⁹

Infekcijas veids	Vecuma grupa		Ceftazidīma/avibaktāma deva ⁵	Ievadīšanas biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
	Iznēsāti jaundzimušie un zīdaiņi	No > 28 dienām līdz < 3 mēnešiem	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Ik pēc 8 stundām	2 stundas	cIAI: 5–14 dienas cUTI ³ : 5–14 dienas
		No dzimšanas līdz ≤ 28 dienām	20 mg/kg/5 mg/kg			HAP/VAP:

Infekcijas veids	Vecuma grupa		Ceftazidīma/avibaktāma deva ⁵	Ievadīšanas biežums	Infūzijas ilgums	Terapijas ilgums
kIAI ^{1,2} VAI kUCI, arī pielonefrīts ² VAI HP/VSP ² VAI aerobu gramnegatīvu mikroorganismu izraisīta infekcija pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (IĀI) ^{1,2}	Priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie un zīdaiņi ⁶	PMV ⁷ no > 44 nedēļām līdz < 53 nedēļām	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Ik pēc 8 stundām	2 stunda s	7–14 dienas IĀI: Atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes, patogēna(- iem) un pacienta klīniskā un bakterioloģis kā stāvokļa izmaiņām ⁴
		PMV ⁷ no 31 līdz ≤ 44 nedēļām	20 mg/kg/5 mg/kg			
		PMV ^{7,8} no 26 līdz < 31 nedēļu	20 mg/kg/5 mg/kg	Ik pēc 12 stundām	2 stunda s	

¹ Jālieto kombinācijā ar metronidazolu, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā ir iesaistīti anaerobie patogēnie mikroorganismi.

² Jālieto kombinācijā ar antibakteriālu līdzekli, kas darbojas pret grampozitīviem patogēniem mikroorganismiem, ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā iesaistīti šādi mikroorganismi.

³ Kopējais norādītais terapijas ilgums var ietvert Zaficefta intravenozi un sekojošu atbilstošu perorālu terapiju.

⁴ Pieredze par Zavicefta ārstēšanas ilgumu, kas pārsniedz 14 dienas, ir ļoti ierobežota.

⁵ Ceftazidīms/avibaktāms ir kombinētas zāles fiksētā attiecībā 4:1, un ieteikumi par devām ir balstīti tikai uz ceftazidīma sastāvdaļām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

⁶ Priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi (< 37 gestācijas nedēļas).

⁷ Pēcmenstruālais vecums.

⁸ Devu rekomendācijas pacientiem ar PMV no 26 līdz < 31 nedēļu balstītas tikai uz farmakokinētikas modeļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

⁹ Pacienti ar seruma kreatinīna līmeni, kas atbilst vecuma normas augšējai robežai vai ir zemāka par to.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumiem

4. tabulā norādīta ieteicamā devu pielāgošana pieaugušajiem ar aprēķināto $CrCl \leq 50$ ml/min (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas pieaugušajiem ar $CrCL \leq 50 \text{ ml/min}$

4. tabula. Ieteicamā deva pieaugušajiem ar aprēķināto kreatinīna klīrensu¹ $\leq 50 \text{ ml/min}$

Vecuma grupa	Aprēķinātais CrCL (ml/min)	Ceftazidīma/avibaktāma deva ^{2,4}	Ievadīšanas biežums	Infūzijas ilgums
Pieaugušie	31-50	1 g/0,25 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Ik pēc 12 stundām	
	6-15		Ik pēc 24 stundām	
	Terminālā nieru mazspējas stadija, arī tad, ja tiek veikta hemodialīze ³		Ik pēc 48 stundām	

¹ CrCl aprēķināts, izmantojot Kokrofta-Golta formulu.

² Devu rekomendācijas balstītas uz farmakokinētikas modeļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

³ Ceftazidīmu un avibaktāmu var izvadīt hemodialīzes laikā (skatīt 4.9. un 5.2. apakšpunktu). Dienās, kad tiek veikta hemodialīze, Zavicefta jāievada pēc hemodialīzes.

⁴ Ceftazidīms/avibaktāms ir kombinētas zāles fiksētā attiecībā 4:1, un ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

5. un 6. tabulā norādīta ieteicamā devu pielāgošana pediatrikajiem pacientiem ar aprēķināto $CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ atbilstoši dažādām vecuma grupām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Deva pediatrikajiem pacientiem vecumā ≥ 2 gadiem ar $CrCL \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

5. tabula. Ieteicamā deva pediatrikajiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem ar aprēķināto $CrCL$ ¹ $\leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Vecuma grupa	Aprēķinātais CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Ceftazidīma/avibaktāma deva ^{2,4}	Biežums	Infūzijas ilgums
Pediatrikie pacienti vecumā no 2 līdz < 18 gadiem	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg līdz maksimāli 1 g/0,25 g	Ik pēc 8 stundām	2 stundas
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg līdz maksimāli 0,75 g/0,1875 g	Ik pēc 12 stundām	
	6-15		Ik pēc 24 stundām	
	Terminālā nieru mazspējas stadija, arī tad, ja tiek veikta hemodialīze ³		Ik pēc 48 stundām	

¹ CrCl aprēķināts, izmantojot Švarca aprūpes vietas formulu.

² Devu rekomendācijas balstītas uz farmakokinētikas modeļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

³ Ceftazidīmu un avibaktāmu var izvadīt hemodialīzes laikā (skatīt 4.9. un 5.2. apakšpunktu). Dienās, kad tiek veikta hemodialīze, Zavicefta jāievada pēc hemodialīzes.

⁴ Ceftazidīms/avibaktāms ir kombinētas zāles fiksētā attiecībā 4:1, un ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Deva pediatriskajiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 2 gadiem ar CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m².

6. tabula: Ieteicamās devas pediatriskajiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 2 gadiem ar aprēķināto CrCL¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Vecuma grupa ⁴	Aprēķinātais CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Ceftazidīma/avibaktāma deva ^{2,3}	Biežums	Infūzijas ilgums
6 mēneši līdz < 2 gadi	31 līdz 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Ik pēc 8 stundām	2 stundas
3 līdz < 6 mēneši		20 mg/kg/5 mg/kg	Ik pēc 8 stundām	
6 mēneši līdz < 2 gadi	16 līdz 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Ik pēc 12 stundām	
3 līdz < 6 mēneši		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Ik pēc 12 stundām	

¹ Aprēķināts, izmantojot Švarca aprūpes vietas formulu.

² Devu rekomendācijas balstītas uz farmakokinētikas modeļiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

³ Ceftazidīms/avibaktāms ir kombinētas zāles fiksētā attiecībā 4:1, un ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

⁴ Pētījumā iesaistītie pediatriskie pacienti vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem bija iznēsāti zīdaiņi (≥ 37 gestācijas nedēļas).

Trūkst datu, lai varētu veikt devu ieteikumus pediatriskajiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 2 gadiem ar CrCL < 16 ml/min/1,73 m².

Trūkst datu, lai varētu veikt devu ieteikumus pediatriskajiem pacientiem vecumā no dzimšanas līdz 3 mēnešiem, kuriem ir nieru darbības traucējumu pazīmes.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zavicefta ievada intravenozas infūzijas veidā 120 minūšu laikā, piemērotā infūzijas tilpumā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret jebkuru no cefalosporīnu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem.

Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkādu cita veida β -laktāma grupas antibakteriālo līdzekli (piemēram, penicilīniem, monobaktāmiem vai karbapenēmiem).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Iespējamās smagas un dažkārt letālas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakciju gadījumā, ārstēšana ar Zavicefta nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoši neatliekamās palīdzības pasākumi.

Saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām, kas progresējušas līdz Kounisa (*Kounis*) sindromam (akūtas alerģiskas koronāro artēriju spazmas, kas var izraisīt miokarda infarktu, skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms terapijas sākšanas jānoskaidro, vai pacientam anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas pret ceftazidīmu, citiem cefalosporīniem vai jebkuras citas β -laktāma grupas antibakteriālu līdzekli. Ja ceftazidīmu/avibaktāmu ievada pacientiem, kam anamnēzē ir viegla vai mērena paaugstināta jutība pret penicilīniem, monobaktāmiem vai karbapenēmiem, jāievēro piesardzība.

Saistībā ar ceftazidīma terapiju ar biežumu “nav zināms” (skatīt 4.8. apakšpunktu) ir ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kā arī akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (*Acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas.

Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas ādas reakcijas.

Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, Zavicefta lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver cita ārstēšanas iespēja.

Ja pacientam ceftazidīma lietošanas laikā, ir attīstījusies smaga reakcija, piemēram, SJS, TEN, DRESS vai AGEP, šī pacienta ārstēšanu ar Zavicefta nekādā gadījumā nedrīkst atsākt.

Clostridioides difficile izraisīta caureja

Ir ziņots par *Clostridioides difficile* izraisītu caureju pēc ceftazidīma/avibaktāma ievadīšanas, un tā var būt diapazonā no vieglas līdz dzīvībai bīstamai. Pacientiem, kam Zavicefta lietošanas laikā vai pēc tās pabeigšanas ir caureja, jāapsver šīs diagnozes iespējamība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver nepieciešamība pārtraukt Zavicefta terapiju un ordinēt specifiskus līdzekļus *Clostridioides difficile* infekcijas ārstēšanai. Peristaltiku nomācošus līdzekļus lietot nedrīkst.

Nieru darbības traucējumi

Ceftazidīms un avibaktāms tiek izvadīti caur nierēm, tādēļ, atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes, ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dažkārt ir ziņots, ka saistībā ar nesamazinātu ceftazidīma devu lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir novēroti neiroloģiski simptomi, tai skaitā trīce, mioklonija, epileptisks stāvoklis bez krampjiem, krampji, encefalopātija un koma.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams rūpīgi kontrolēt aprēķināto kreatinīna klīrensu. Dažiem pacientiem pēc seruma kreatinīna līmeņa aprēķinātais kreatinīna klīrenss var strauji mainīties, īpaši infekcijas ārstēšanas kursa sākumā.

Nefrotoksicitāte

Vienlaicīga ārstēšana ar lielām cefalosporīnu un nefrotoksisku zāļu, piemēram, aminoglikozīdu vai spēcīgu diurētisko līdzekļu (piemēram, furosemīda), devām var nevēlami ietekmēt nieru darbību.

Tiešā antiglobulīna testa (Direct antiglobulin test - DAGT jeb Kūmsa testa) serokonversija un iespējama hemolītiskās anēmijas risks

Ceftazidīma/avibaktāma lietošanas dēļ ir iespējami pozitīvi tiešā antiglobulīna testa (DAGT jeb Kūmsa testa) rezultāti, kas var ietekmēt asins krusteniskās saderības analīzi un/vai izraisīt zāļu ierosinātu imūnu hemolītisko anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos Zavicefta saņemušajiem pacientiem ļoti bieži novēroja DAGT serokonversiju, (pacientiem, kuriem sākumā un vismaz vienas novērošanas vizītes laikā Kūmsa testa rezultāts bija negatīvs, aprēķinātā serokonversija 3. fāzes pētījumos bija 3,2 līdz 20,8% robežās), netika pierādīts, ka pacientiem ar pozitīviem DAGT testa rezultātiem ārstēšanās laikā būtu attīstījusies hemolīze. Tomēr nav iespējams izslēgt iespējamību, ka saistībā ar Zavicefta lietošanu varētu attīstīties hemolītiskā anēmija. Pacienti, kam Zavicefta terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas attīstās anēmija, jāizmeklē attiecībā uz šādu iespējamību.

Klīnisko datu ierobežojumi

Zavicefta klīniskie efektivitātes un drošuma pētījumi ir veikti tikai pacientiem ar kIAI, kUCI un HP (ieskaitot VSP).

Komplicētas intra-abdominālas infekcijas pieaugušajiem

Divos pētījumos par pacientiem ar kIAI visbiežākā diagnoze bija aklās zarnas piedēkļa perforācija vai peripendikulārs abscess (aptuveni 42%). Aptuveni 87% pacientu ar kIAI bakterēmijas pēc APACHE II vērtēšanas sistēmas bija ≤ 10 un 4% sākotnēji bija bakterēmija. Nāve iestājās 2,1 % gadījumu (18/857) pacientu, kuri saņēma Zavicefta un metranidozolu un 1,4% (12/863) pacientiem, kuri saņēma meropenēmu.

Pētījuma apakšgrupā pacientiem ar sākuma CrCL 30 līdz 50 ml/min nāve iestājās 16,7% (9/54) pacientu, kuri saņēma Zavicefta un metranidozolu, un 6,8 % (4/59) pacientu, kuri saņēma meropenēmu. Pacienti ar CrCL 30 līdz 50 ml/min saņēma zemāku devu Zavicefta, kā tas ir šobrīd rekomendēts šīs apakšgrupas pacientiem.

Komplicētas urīnceļu infekcijas pieaugušajiem

Starptautiskajos iekļautajiem pacientiem, kam bija kUCI, 381 pacientam no 1091 (34,9%) bija kUCI bez pielonefrīta, bet 710 pacientiem (65,1%) bija akūts pielonefrīts (mMITT populācijā). Pētījuma sākumā 81 pacientam (7,4%) ar kUCI bija bakterēmija.

Hospitāla pneimonija (tai skaitā ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija) pieaugušajiem

Pētījumā ar pacientiem, kuriem bija nazokomiālā pneimonija, 280 pacientam no 808 (34,7 %) bija VSP, un 40 no 808 pacientiem (5 %) bija bakteriēmija.

Pacienti ar ierobežotām ārstēšanas iespējām

Ceftazidīma/avibaktāma lietošana pacientiem ar gramnegatīvu aerobisku infekciju, ja terapijas iespējas ir ierobežotas, pamatota ar ceftazidīma lietošanas pieredzi monoterapijas veidā un ceftazidīma/avibaktāma farmakokinētiskās-farmakodinamiskās saistības analīzi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ceftazidīma/avibaktāma darbības spektrs

Ceftazidīmam ir raksturīga vāja aktivitāte pret lielāko daļu grampozitīvo un anaerobisko mikroorganismu vai arī šādas aktivitātes tam nav (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Ja ir aizdomas vai apstiprināts, ka infekcijas procesā iesaistīti šādi patogēnie mikroorganismi, papildus jālieto arī citi antibakteriālie līdzekļi.

Avibaktāma inhibējošās darbības spektrs ietver daudzus enzīmus, kas inaktivē ceftazidīmu, tostarp Amblera A grupas un C grupas β -laktamāzes. Avibaktāms neinhibē B grupas enzīmus (metalo- β -laktamāzes) un nespēj inhibēt daudzus D grupas enzīmus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nejutīgi organismi

Ilgstoša lietošana var izraisīt nejutīgu organismu (piemēram, enterokoku, sēnīšu) pārmērīgu savairošanos, un tās dēļ terapija var būt jāpārtrauc vai jāveic citi piemēroti pasākumi.

Ietekme uz laboratoriskiem izmeklējumiem

Ceftazidīms var ietekmēt uz vara reducēšanu balstītas glikozūrijas noteikšanas metodes (Benedikta tests, Fēlinga reakcija, *Clinitest*), kas var dot viltus pozitīvu rezultātu. Ceftazidīms neietekmē enzimatiskos glikozūrijas testus.

Diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu

Šīs zāles satur aptuveni 146 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 7,3% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 22% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas. Tiek uzskatīts, ka Zavicefta ir ar augstu nātrija saturu. Tas jāņem vērā, lietojot Zavicefta pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

Zavicefta var tikt atšķaidīta ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā, nosakot no visiem avotiem iegūto kopējo nātrija daudzumu, kas tiks ievadīts pacientam.

Pediatriskā populācija

Iespējams pārdozēšanas risks, īpaši bērniem vecumā no dzimšanas līdz 12 mēnešiem. Aprēķinot ievadāmās devas tilpumu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.9. un 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro avibaktāms ir OAT1 un OAT3 transportproteīnu substrāts, un tas var sekmēt aktīvu avibaktāma saistīšanu no asins nodalījuma un veicināt tā izvadīšanu. Probenecīds (stiprs OAT inhibitors) *in vitro* šo saistīšanu inhibē par 56 — 70%, tādēļ var mainīties vienlaikus lietota avibaktāma eliminācija. Tā kā klīniskais avibaktāma un probenecīda mijiedarbības pētījums nav veikts, avibaktāma lietošana vienlaikus ar probenecīdu nav ieteicama.

In vitro avibaktāms citohroma P450 enzīmus nozīmīgi neinhibēja. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā avibaktāms un ceftazidīms neizraisīja citohroma P450 enzīmu inducēšanu *in vitro*. Klīniski nozīmīgā kopējās iedarbības diapazonā avibaktāms un ceftazidīms neinhibē galvenos nieru vai aknu transportproteīnus, tādēļ šo mehānismu pastarpinātas mijiedarbības iespēja ir maza.

Klīniskie dati liecina, ka starp ceftazidīmu un avibaktāmu nav mijiedarbības un ka mijiedarbības nav arī starp ceftazidīmu/avibaktāmu un metronidazolu.

Cita veida mijiedarbība

Lielu cefalosporīnu devu lietošana vienlaikus ar nefrotoksiskiem līdzekļiem, piemēram, aminoglikozīdiem vai stipriem diurētiskiem līdzekļiem (piemēram, furosemīdu), var nevēlami ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hloramfenikols *in vitro* antagonistiski mijiedarbojas ar ceftazidīmu un citiem cefalosporīniem. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, taču iespējamā *in vivo* antagonisma dēļ no šādas zāļu kombinācijas jāizvairās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ceftazidīma pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Avibaktāma pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvu toksicitāti bez pierādījumiem par teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ceftazidīmu/avibaktāmu drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Ceftazidīms cilvēka pienā izdalās mazā daudzumā. Nav zināms, vai avibaktāms izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem izslēgt nav iespējams. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ceftazidīmu/avibaktāmu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ceftazidīma/avibaktāma ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Dati par ceftazidīma pētījumiem ar dzīvniekiem nav pieejami. Avibaktāma pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc Zavicefta lietošanas var rasties nevēlamas blakusparādības (piemēram, reibonis), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Septiņos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar Zavicefta tika ārstēti 2024 pieaugušie. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 5\%$ ar Zavicefta ārstēto pacientu, bija pozitīvs rezultāts Kūmba tiešajā testā, slikta dūša un caureja. Slikta dūša un caureja parasti bija vieglas vai vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par turpmāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām ziņots pēc tikai ceftazidīma lietošanas un/vai tās atklātas Zavicefta 2. un 3. fāzes pētījumos. Nevēlamās blakusparādības iedalītas atkarībā no to sastopamības biežuma un orgānu sistēmu klases. Sastopamības biežuma kategorijas noteiktas,

pamatojoties uz nevēlamām blakusparādībām un/vai iespējami klīniski nozīmīgām novirzēm laboratoriskajos izmeklējumos, un iedalījums veikts šādās grupās:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ un $< 1/1000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

7. tabula. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums atbilstoši orgānu sistēmu klasei

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Kandidoze (arī vulvovagināla un mutes dobuma kandidoze)	<i>Clostridioides difficile</i> kolīts Pseudomembranozs kolīts		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Pozitīvs rezultāts Kūmba tiešajā testā	Eozinofīlija Trombocitoze Trombocitopēnija	Neitropēnija Leikopēnija Limfocitoze		Agranulocitoze Hemolītiskā anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi					Anafilaktiska reakcija
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis	Parestēzija		
Sirds funkcijas traucējumi					Kounisa (<i>Kounis</i>) sindroms ^{a *}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja Vēdersāpes Slikta dūša Vemšana	Disgeizija		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts gamma-glutamīl-transferāzes līmenis Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs			Dzelte

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Ļoti reti	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi		Makulopapulāri izsitumi Nātrene Nieze			Toksiska epidermas nekrolīze Stīvensa-Džonsona sindroms Daudzformu eritēma Angioedēma Reakcija pret zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Akūts nieru bojājums	Tubulo-intersticiāls nefrīts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Tromboze infūzijas vietā Flebīts infūzijas vietā Paaugstināta ķermeņa temperatūra			

* Nevēlamā blakusparādība, kas novērota zāļu pēcreģistrācijas periodā.

^a Akūts koronārs sindroms, kas saistīts ar alerģisku reakciju.

Pediatriskā populācija

No dzimšanas līdz 3 mēnešu vecumam

Drošuma novērtējums jaundzimušajiem un zīdaiņiem līdz 3 mēnešu vecumam ir pamatots ar drošuma datiem, kas tika iegūti vienā klīniskā pētījumā, kurā 46 pacienti (vecumā no dzimšanas līdz 3 mēnešiem) saņēma Zavicefta. Kopumā nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots attiecībā uz šiem 46 pediatriskajiem pacientiem, atbilda zināmajam Zavicefta drošuma profilam vecāku pacientu populācijās (t. i., pediatriskajiem pacientiem no 3 mēnešu vecuma un pieaugušajiem).

3 mēnešus veci un vecāki

Drošuma novērtējums pediatriskajiem pacientiem no 3 mēnešu vecuma un vecākiem ir pamatots drošuma datos, kas tika iegūti divos pētījumos, kuros 61 pacients ar kIAI (vecumā no 3 gadiem līdz mazāk nekā 18 gadiem) un 67 pacienti ar kUCI (vecumā no 3 mēnešiem līdz mazāk nekā 18 gadiem) saņēma Zavicefta. Kopumā šo 128 pediatrisko pacientu drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots pieaugušo populācijā ar kIAI un kUCI.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc ceftazidīma/avibaktāma pārdozēšanas ceftazidīms var izraisīt neiroloģiskas sekas, tostarp encefalopātiju, krampjus un komu.

Ceftazidīma līmeni serumā var pazemināt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi. Četrus stundu hemodialīzes procedūras laikā tika izvadīti 55 % avibaktāma devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, citi bēta laktāma antibakteriālie līdzekļi, trešās paaudzes cefalosporīni, ATK kods: J01DD52

Darbības mehānisms

Ceftazidīms inhibē baktēriju peptidoglikānu šūnas sienas sintēzi pēc piesaistīšanās pie penicilīnu saistošajiem proteīniem (PSP), un tas izraisa baktērijas šūnas lizēšanos un bojāeju. Avibaktāms ir β-laktāmu nesaturošs β-laktamāzes inhibitors, kas darbojas, veidojot pret hidrolīzi izturīgu kovalentu kompleksu ar enzīmu. Tas inhibē Amblera A grupas un C grupas β-laktamāzes un dažus D grupas enzīmus, tostarp plaša spektra β-laktamāzes (PSBL), KPC un OXA-48 karbapenemāzes un AmpC enzīmus. Avibaktāms neinhibē B grupas enzīmus (metalo-β-laktamāzes) un nespēj inhibēt daudzus D grupas enzīmus.

Rezistence

Baktēriju rezistences mehānismi, kas iespējami varētu ietekmēt ceftazidīmu/avibaktāmu, ir šādi: mutanti vai iegūti PSP, samazināta ārējās membrānas caurlaidība kādai no aktīvajām vielām, aktīvi izvadīšanas mehānismi kādai no aktīvajām vielām vai iegūti β-laktamāzes enzīmi, kas nav jutīgi pret avibaktāmu un spēj hidrolizēt ceftazidīmu.

Antibakteriālā aktivitāte, lietojot kombinācijās ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem

Rezultāti, kas *in vitro* veiktajos pētījumos iegūti par ceftazidīma/avibaktāma lietošanu kombinācijā ar metronidazolu, tobramicīnu, levofloksacīnu, vankomicīnu, linezolidu, kolistīnu un tigeciklīnu, liecina, ka nav novērojama ne sinerģiska, ne antagoniska iedarbība.

Jutības noteikšanas robežvērtības

Eiropas Antimikrobu uzņēmības testēšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)) noteiktās ceftazidīma/avibaktāma minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtības ir pieejamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Pierādīts, ka ceftazidīma pretmikrobiskā aktivitāte pret noteiktiem patogēniem vislabāk korelē ar laika daudzumu procentos, kādu vienā dozēšanas intervālā brīvās zāļvielas koncentrācija pārsniedz

ceftazidīma/avibaktāma minimālo inhibējošo koncentrāciju ($\% \text{ } fT > \text{ceftazidīma-avibaktāma MİK}$). Avibaktāma FK-FD rādītājs ir laika daudzums procentos, kādu vienā dozēšanas intervālā brīvās zāļvielas koncentrācija pārsniedz sliekšņa koncentrāciju ($\% \text{ } fT > C_T$).

Klīniskā efektivitāte pret noteiktiem patogēniem mikroorganismiem

Klīniskos pētījumos pierādīta efektivitāte pret šādiem patogēniem mikroorganismiem, kas *in vitro* bija jutīgi pret ceftazidīmu/avibaktāmu.

Komplicētas intraabdominālas infekcijas

Gramnegatīvi mikroorganismi:

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

Komplicētas urīnceļu infekcijas

Gramnegatīvi mikroorganismi:

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

Hospitāla pneimonija (HP), tajā skaitā ar plaušu ventilāciju saistīta pneimonija (VSP)

Gramnegatīvi mikroorganismi:

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

Klīniskā efektivitāte nav pierādīta pret turpmāk norādītajiem patogēniem, kas var būt nozīmīgi reģistrēto indikāciju gadījumā, lai arī pētījumi *in vitro* liecina, ka tad, ja nav iegūtu rezistences mehānismu, tie varētu būt jutīgi pret ceftazidīmu/avibaktāmu.

Gramnegatīvi mikroorganismi:

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

In vitro dati liecina, ka turpmāk norādītie mikroorganismi nav jutīgi pret ceftazidīmu/avibaktāmu:

- *Staphylococcus aureus* (pret meticilīnu jutīgie un nejutīgie celmi),
- anaerobie organismi,
- *Enterococcus* sugas,
- *Stenotrophomonas maltophilia*,
- *Acinetobacter* sugas.

Pediatriskā populācija

No dzimšanas līdz 3 mēnešu vecumam

Zavicefta ir izvērtēts pediatriskiem pacientiem no dzimšanas līdz 3 mēnešu vecumam 2.a fāzes, divdaļīgā (A un B daļa), atklātā klīniskajā pētījumā bez randomizācijas pacientiem ar iespējamu vai apstiprinātu infekciju, kuras izraisītājs ir gramnegatīvs patogēns. A daļā tika izmantota viena deva, lai izvērtētu ceftazidīma-avibaktāma farmakokinētisko (FK) profilu (primārais mērķis), kā arī drošumu un panesamību (sekundārais mērķis). B daļā tika izmantotas vairākas devas, lai izvērtētu drošumu un panesamību (primārais mērķis), bet FK profils un efektivitāte bija sekundārie mērķi. Efektivitāte bija tikai aprakstošais mērķa kritērijs. B daļā klīniskās izārstēšanās vai klīniskā uzlabojuma rādītājs bija 81,0% (17/21) izārstēšanas pārbaudes laikā (ITT populācijā) un 75,0% (12/16) izārstēšanas pārbaudes laikā (modificētajā ITT populācijā). Mikrobioloģiskais eradikācijas rādītājs vai iespējamās eradikācijas rādītājs izārstēšanas pārbaudes laikā (mikro-ITT populācijā) bija 80% (8/10).

3 mēnešus veci un vecāki

Zavicefta ir izvērtēts pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 18 gadiem divos 2. fāzes vienpusēji maskētos, randomizētos, salīdzinošos klīniskajos pētījumos: viens pacientiem ar kIAI un otrs pacientiem ar kUCI. Katra pētījuma primārais mērķis bija izvērtēt ceftazidīma-avibaktāma (+/- metronidazola) drošumu un panesamību. Sekundārie mērķi ietvēra farmakokinētikas un efektivitātes izvērtējumu; efektivitāte bija aprakstošais mērķa kritērijs abos pētījumos. Klīniskās izārstēšanās rādītājs izārstēšanas pārbaudes laikā (ITT populācijā) Zavicefta bija 91,8% (56/61), salīdzinot ar 95,5% (21/22) meropenēmam pediatriskajiem pacientiem ar kIAI. Mikrobioloģiskais eradikācijas rādītājs izārstēšanas pārbaudes laikā (mikro-ITT populācijā) Zavicefta bija 79,6% (43/54), salīdzinot ar 60,9% (14/23) cefepīmam pediatriskajiem pacientiem ar kUCI.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Gan ceftazidīms, gan avibaktāms ar cilvēka proteīniem saistās attiecīgi aptuveni 10% un 8% apmērā. Klīniski veseliem pieaugušajiem pēc vairākkārtējas 2 g/0,5 g ceftazidīma/avibaktāma ievadīšanas ar 2 stundas ilgu infūziju ik pēc 8 stundām cetazidīma un avibaktāma izklijas tilpumi līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi ap 17 l un 22 l. Ceftazidīms un avibaktāms vienādā pakāpē iespiežas cilvēka bronhu epitēlija klājauda šķidrums (EKŠ), un to koncentrācija ir aptuveni 30% no koncentrācijas plazmā. Koncentrācijas svārstības laika profils EKŠ un plazmā laikā ir līdzīgs.

Neskatu hematoencefālisko barjeru ceftazidīms šķērso slikti. Smadzeņu mīksto apvalku iekaisuma gadījumā ceftazidīma koncentrācija CSŠ sasniedz no 4 līdz 20 mg/l vai vairāk. Avibaktāma spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru klīniski nav pētīta; taču truši ar smadzeņu mīksto apvalku iekaisumu ceftazidīma un avibaktāma kopējā iedarbība CSŠ bija attiecīgi 43% un 38% no AUC plazmā. Ceftazidīms viegli šķērso placentāro barjeru un tiek izvadīts ar mātes pienu.

Biotransformācija

Ceftazidīms netiek metabolizēts. Cilvēka aknu preparātos (mikrosomās un hepatocītos) avibaktāma metabolisms netika novērots. Nemainītā avibaktāma forma bija galvenais ar zālēm saistītais savienojums cilvēka plazmā un urīnā pēc [¹⁴C]-avibaktāma ievadīšanas.

Eliminācija

Gan ceftazidīma, gan avibaktāma terminālais eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 2 stundas. Ceftazidīms tiek izvadīts nemainītā formā urīnā ar glomerulāro filtrāciju; aptuveni 80-90 % devas urīnā nonāk 24 stundu laikā. Avibaktāms nemainītā formā tiek izvadīts ar urīnu, un tā renālais klīrenss ir aptuveni 158 ml/min, kas liecina, ka papildus glomerulārajai filtrācijai notiek arī aktīva tubulārā sekrēcija; urīnā nonāk aptuveni 97% visas avibaktāma devas, 95% - 12 stundu laikā. Mazāk nekā 1% ceftazidīma tiek izvadīts ar žulti, un mazāk nekā 0,25% avibaktāma tiek izvadīti ar fēcēm.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas pētītajā devu diapazonā (no 0,5 g līdz 2 g ceftazidīma un no 0,05 g līdz 2 g avibaktāma) gan ceftazidīma, gan avibaktāma farmakokinētika ir aptuveni lineāra. Pēc vairākkārtējas 2 g/0,5 g ceftazidīma/avibaktāma intravenozas infūzijas ik pēc 8 stundām līdz 11 dienām ilgi klīniski veselīgiem pieaugušajiem ar normālu nieru darbību konstatējama ceftazidīma vai avibaktāma uzkrāšanos nenovēroja.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ceftazidīma un avibaktāma eliminācija samazinās. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem avibaktāma AUC vidēji palielinās attiecīgi 3,8 un 7 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Cilvēkiem bez nieru darbības traucējumiem, kam ceftazidīmu intravenozi ievadīja pa 2 g ik pēc 8 stundām 5 dienas, nenovēroja vieglu vai vidēji smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz ceftazidīma farmakokinētiku. Ceftazidīma farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav noskaidrota. Avibaktāma farmakokinētika pacientiem ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Tā kā ceftazidīmam un avibaktāmam šķietami nav raksturīgs nozīmīgs metabolisms aknās, nav gaidāms, ka aknu darbības traucējumi nozīmīgi mainīs vienas vai otras aktīvās vielas sistēmisko klīrensu.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem novērotais samazinātais ceftazidīma klīrenss galvenokārt bija saistīts ar vecuma atkarīgu ceftazidīma renālā klīrensa samazināšanos. Pēc 2 g intravenozas bolus injekcijas ik pēc 12 stundām gados vecākiem pacientiem no 80 gadu vecuma vidējais eliminācijas pusperiods bija no 3,5 līdz 4 stundām.

Pēc vienreizējas 500 mg avibaktāma devas intravenozas ievadīšanas ar 30 minūšu i.v. infūziju gados vecākiem cilvēkiem bija lielāks avibaktāma terminālais pusperiods, kas, iespējams, ir saistīts ar vecuma atkarīgu renālā klīrensa samazināšanos.

Pediatriskā populācija

Ceftazidīma un avibaktāma farmakokinētika tika izvērtēta pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 18 gadiem ar iespējamu vai apstiprinātu infekciju pēc vienreizējas ceftazidīma 50 mg/kg un avibaktāma 12,5 mg/kg devas ievadīšanas pacientiem, kuru masa < 40 kg vai Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidīms 2 grami un avibaktāms 0,5 grami) pacientiem, kuru masa ≥ 40 kg. Ceftazidīma un avibaktāma koncentrācija plazmā bija līdzīga visās četrās pētījuma vecuma kohortās (3 mēneši līdz < 2 gadi, 2 līdz < 6 gadi, 6 līdz < 12 gadi un 12 līdz < 18 gadi). Ceftazidīma un avibaktāma AUC₀₋₁ un C_{max} vērtības divās vecākajās kohortās (pediatriskie pacienti no 6 līdz < 18 gadiem), kurām tika veikta plašāka farmakokinētikas paraugu ņemšana, bija līdzīgas tām, kas tika novērotas veseliem pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju, kas saņēma Zavicefta 2 g/0,5 g. Dati no šī pētījuma un diviem 2. fāzes pētījumiem pediatriskajiem pacientiem ar kIAI un kUCI tika apkopoti ar farmakokinētikas datiem no pieaugušajiem (1. fāzes līdz 3. fāzes pētījumi), lai atjauninātu populācijas farmakokinētikas modeli, kas tika izmantots, lai izstrādātu simulācijas FK/FD mērķa sasniegšanas izvērtēšanai. Šo simulāciju rezultāti uzrādīja, ka ieteiktie devu režīmi pediatriskajiem pacientiem ar kIAI, kUCI un HP/VSP, ieskaitot devu pielāgošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nodrošināja sistēmisko iedarbību un FK/FD mērķa sasniegšanas vērtības, kas ir līdzīgas pieaugušajiem, lietojot apstiprināto Zavicefta devu 2 g/0,5 g, ievadot 2 stundu laikā ik pēc 8 stundām.

Ceftazidīma kopā ar avibaktāmu lietošana pediatrisko pacientu grupās no 3 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem ir ierobežota. Ieteiktie devu režīmi ir pamatoti simulācijās, kas veiktas, izmantojot gala

populācijas FK modeļus. Simulācijas demonstrēja, ka ieteiktie devu režīmi radīs līdzīgu iedarbību citām vecuma grupām ar FK/FD mērķa sasniegšanu > 90%. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pabeigtos pediatriiskajos klīniskajos pētījumos, kuros lietoja ieteiktās devas, netika gūti pierādījumi par pārāk lielu vai pārāk mazu iedarbību pētāmajām personām vecumā no 3 mēnešiem līdz < 6 mēnešiem.

Turklāt dati par pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz < 2 gadiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir ļoti ierobežoti, un pabeigtajos pediatriiskajos klīniskajos pētījumos nav datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Lai veidotu simulācijas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tika izmantoti ceftazidīma un avibaktāma populācijas FK modeļi.

Ceftazidīma un avibaktāma farmakokinētika tika izvērtēta 45 pediatriiskiem pacientiem no dzimšanas līdz 3 mēnešu vecumam ar iespējamu vai apstiprinātu infekciju pēc vienreizējas vai vairāku ceftazidīma 20 mg/kg un avibaktāma 5 mg/kg devu ievadīšanas pacientiem no dzimšanas līdz 28 dienām (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) vai ceftazidīma 30 mg/kg un avibaktāma 7,5 mg/kg devu ievadīšanas pacientiem vecumā no viena līdz 3 mēnešiem. Ceftazidīma un avibaktāma koncentrācija plazmā bija līdzīga visās vecuma kohortās. Dati no šī pētījuma tika izmantoti, lai atjauninātu iepriekšējo populācijas FK modeli un veiktu simulācijas FK/FD mērķa sasniegšanas izvērtēšanai. Šo simulāciju rezultāti uzrādīja, ka ieteiktie devu režīmi iznēsātiem jaundzimušiem (gestācijas vecums [GV] ≥ 37 nedēļas), priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (GV no 26 nedēļām līdz < 31 nedēļai un GV no 31 nedēļas līdz < 37 nedēļām) un zīdaiņiem vecumā no 28 dienām līdz < 3 mēnešiem nodrošināja sistēmisko iedarbību un FK/FD mērķa sasniegšanas vērtības, kas ir līdzīgas pieaugušajiem, izmantojot apstiprināto Zavicefta devu 2 g/0,5 g un ievadot to 2 stundu laikā ik pēc 8 stundām. Par priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kas ir jaunāki par 31 nedēļas GV, trūkst datu, kas būtu iegūti no pabeigtiem klīniskajiem pētījumiem, kuros iesaistīti pediatriiskie pacienti, un devu ieteikumi šajā vecuma grupā balstās tikai uz farmakokinētisko modelēšanu.

Dzimums un rase

Dzimums vai rase būtiski neietekmē ceftazidīma/avibaktāma farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ceftazidīms

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi par ceftazidīma kancerogenitāti nav veikti.

Avibaktāms

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi par avibaktāma kancerogenitāti nav veikti.

Toksiskā ietekme uz reproduktivitāti

Pēc avibaktāma ievadīšanas grūsnām trusenēm pa 300 un pa 1000 mg/kg/dienā novēroja devu atkarīgu vidējās augļa masas samazināšanos un aizkavētu pārkaulošanos, kas iespējami saistīti ar toksisko ietekmi uz māti. Kopējās iedarbības līmenis plazmā, kas atbilst mātes un augļa NOAEL (100 mg/kg/dienā), liecina par vidēju vai zemu drošuma robežu.

Pētījumos ar žurkām nenovēroja nevēlamu ietekmi uz embrionālo un augļa attīstību vai fertilitāti. Pēc avibaktāma ievadīšanas žurkām visā grūsnības un laktācijas laikā nenovēroja ietekmi uz mazuļu izdzīvošanu, augšanu vai attīstību, taču mazāk nekā 10% žurku mazuļu novēroja nieru piltuvju un urīnvadu dilatāciju, ja kopējā iedarbība mātei vismaz aptuveni 1,5 reizes pārsniedza terapeitisko kopējo iedarbību cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs karbonāts (bezūdens)

6.2. Nesaderība

Zavicefta saderība ar citām zālēm nav pierādīta. Zavicefta nedrīkst sajaukt ar šķīdumiem, kas satur citas zāles, vai fiziski pievienot tiem.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris

3 gadi.

Pēc koncentrāta pagatavošanas

Pagatavotais koncentrāta šķīdums jāizlieto nekavējoties.

Pēc koncentrāta atšķaidīšanas

Infūziju maisi

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (cefazidīma koncentrācija 8 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 12 stundām temperatūrā no 2°C līdz 8°C, ar tai sekojošu uzglabāšanu ne ilgāk par 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (ceftazidīma koncentrācija no > 8 mg/ml līdz 40 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien pagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība un nedrīkst pārsniegt iepriekš norādītos.

Infūziju šļirces

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (ceftazidīma koncentrācija no ≥ 8 mg/ml līdz 40 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 6 stundām temperatūrā līdz 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien pagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un nedrīkst pārsniegt 6 stundas temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pulvera izšķīdināšanas un koncentrāta atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml (1. hidrolītiskās klases) stikla flakons, kas slēgts ar gumijas (halobutila) aizbāzni un alumīnija valcējumu, kam ir noņemams vāciņš.

Zāles pieejamas iepakojumā pa 10 flakoniem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulveris ir jāizšķīdina ūdenī injekcijām, un pirms lietošanas iegūtais koncentrāts ir nekavējoties jāatšķaida. Koncentrāta šķīdums ir bāli dzeltens šķīdums un nesatur daļiņas.

Zavicefta (ceftazidīms/avibaktāms) ir kombinētas zāles; katrs flakons satur 2 g ceftazidīma un 0,5 g avibaktāma fiksētā attiecībā 4:1. Ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas.

Šķīduma pagatavošanai un ievadīšanai jāizmanto parastās aseptiskās darba metodes. Devas var sagatavot atbilstoša lieluma infūziju maisā vai infūziju šļircē.

Parenterāli ievadāmas zāles pirms ievadīšanas jāpārbauda vizuāli, vai tajās nav redzamu daļiņu.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Kopējais laiks starp pagatavošanas uzsākšanu un intravenozās infūzijas sagatavošanas pabeigšanu nedrīkst pārsniegt 30 minūtes.

Norādījumi par devu sagatavošanu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem INFŪZIJU MAISĀ vai INFŪZIJU ŠĻIRCĒ

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīdumu ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju 8–40 mg/ml. Visi aprēķini ir jāveic pirms šo darbību uzsākšanas.

- **Pediatrikajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem** tālāk ir sniegts detalizētu darbību apraksts 20 mg/ml koncentrācijas pagatavošanai (derīgs vairumam gadījumu).
- **Pediatrikajiem pacientiem vecumā no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) līdz < 3 mēnešiem** tālāk ir sniegts detalizētu darbību apraksts 10 mg/ml koncentrācijas pagatavošanai (derīgs vairumam gadījumu).

1. Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml ceftazidīma)**:

- a) Izduriert šļirces adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet tajā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
- b) Izvelciet adatu un saskalojiet flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
- c) **Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriet gāzu spiediena izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiedienu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).

2. Sagatavojiet **galīgo** infūziju **šķīdumu** (galīgajā koncentrācijā jābūt **8–40 mg/ml** ceftazidīma):

- a) Infūziju maiss: pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnesot infūziju maisā atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu, kas satur jebkuru no šīm vielām: 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām vai Ringera laktāta šķīdums.
- b) Infūziju šļirce: pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnesot infūziju šļircē atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu kopā ar atbilstošu atšķaidītāja daudzumu (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām).

Skatīt 8. tabulu tālāk.

8. tabula. Zavancefta pagatavošana pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem INFŪZIJU MAISĀ VAI INFŪZIJU ŠĻIRCĒ.

Zavancefta deva (ceftazidīms) ¹	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu	Galīgais tilpums pēc atšķaidīšanas infūziju maisā ²	Galīgais tilpums infūziju šļircē ³
2 g	Viss saturs (aptuveni 12 ml)	50 ml līdz 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml līdz 125 ml	25 ml līdz 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml līdz 93 ml	19 ml līdz 50 ml
Visas pārējās devas	Tilpums (ml) tiek aprēķināts pēc vajadzīgās devas lieluma: Deva (mg ceftazidīma) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidīma	Tilpums (ml) būs dažāds atkarībā no infūziju maisa izmēra pieejamības un vēlamās galīgās koncentrācijas (jābūt 8–40 mg/ml ceftazidīma)	Tilpums (ml) būs dažāds atkarībā no infūzijas šļirces izmēra pieejamības un vēlamās galīgās koncentrācijas (jābūt 8–40 mg/ml ceftazidīma)

¹ Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

² Atšķaidot ceftazidīmu līdz galīgajai koncentrācijai 8 mg/ml, šķīduma stabilitāte ir līdz 12 stundām temperatūrā no 2°C līdz 8°C, ar tai sekojošu uzglabāšanu ne ilgāk par 4 stundām temperatūrā līdz 25°C (t.i., atšķaidot 2 g ceftazidīma devu līdz 250 ml, 1 g ceftazidīma devu līdz 125 ml, 0,75 g devu līdz 93 ml un tā tālāk). Citas koncentrācijas ceftazidīma šķīduma (no > 8 mg/ml līdz 40 mg/ml) stabilitāte ir līdz 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

³ Atšķaidot ceftazidīmu līdz galīgajai koncentrācijai no ≥ 8 mg/ml līdz 40 mg/ml, šķīduma stabilitāte ir līdz 6 stundām temperatūrā līdz 25°C.

Pediatrikie pacienti vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīdumu ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju 20 mg/ml (derīgs vairumam gadījumu). Var pagatavot alternatīvas koncentrācijas, bet tām ir jābūt ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju robežās no 8 līdz 40 mg/ml.

- Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml ceftazidīma)**:
 - Izduriet šļirces adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet tajā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
 - Izvelciet adatu un saskalojiet flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
 - Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriet gāzu spiediena izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiedienu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).
- Sagatavojiet **galīgo infūziju šķīdumu** ar galīgo koncentrāciju **20 mg/ml** ceftazidīma:
 - Pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnesot infūziju šļircē atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu kopā ar atbilstošu atšķaidītāja daudzumu (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām).
 - Lai apstiprinātu aprēķinus, skatīt 9., 10. vai 11. tabulu tālāk. Norādītās vērtības ir aptuvenas, jo tās var būt nepieciešams noapaļot līdz tuvākajai atbilstoša izmēra šļirces gradācijas atzīmei. Ņemiet vērā, ka tabulās NAV ietvertas visas iespējamās aprēķinātās devas, taču tās var izmantot, lai aprēķinātu aptuveno tilpumu, lai pārbaudītu aprēķinu.

9. tabula. Zavicefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 50 mg/kg ceftazidīma	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 mēneši līdz < 6 mēneši 40 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

10. tabula. Zavicefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar CrCL no 31 līdz 50 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 25 mg/kg ceftazidīma	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 mēneši līdz < 6 mēneši 20 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

11. tabula. Zavancefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar CrCL no 16 līdz 30 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavancefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg cefotazidīma)	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 18,75 mg/kg cefotazidīma	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 mēneši līdz < 6 mēneši 15 mg/kg cefotazidīma	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 Pamatojoties tikai uz cefotazidīma sastāvdaļu.

Pediatriiskie pacienti no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušie zīdaiņi) līdz < 3 mēnešiem

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīduma koncentrātu ar cefotazidīma galīgo koncentrāciju 10 mg/ml, kas ir piemērots devu, kuras ir mazākas par 250 mg, ievadīšanai pediatriiskajiem pacientiem no dzimšanas (tostarp priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) līdz < 3 mēnešiem. Var pagatavot alternatīvas koncentrācijas, bet tām ir jābūt ar cefotazidīma galīgo koncentrāciju robežās no 8 līdz 40 mg/ml.

- Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml cefotazidīma)**:
 - Izduriet šļirci adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet tajā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
 - Izvelciet adatu un saskalojiet flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
 - Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriet gāzu spiediena izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiedienu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).
- Sagatavojiet **galīgo infūzijas šķīduma koncentrātu** ar galīgo koncentrāciju **10 mg/ml cefotazidīma**:
 - Pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnesot 3 ml pagatavotā šķīduma infūziju maisā vai šļircē, kurā iepildīti 47 ml atšķaidītāja (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām), lai beigu tilpums būtu 50 ml.
 - Rūpīgi samaisiet (piemēram, uzmanīgi grozot infūziju maisu vai, izmantojot šļirci savienotāju, uzmanīgi virzot šķīdumu starp 2 šļircēm uz priekšu un atpakaļ vismaz 5 reizes).
 - Pārnesiet nepieciešamo cefotazidīma **10 mg/ml** infūzijas šķīduma koncentrāta tilpumu infūziju šļircē. Infūzijas šķīduma koncentrāta tilpumu, kas jāpārnes ievadāmajā infūzijā šļircē, skatīt 12. tabulā tālāk. Norādītās vērtības ir aptuvenas, jo tās var būt nepieciešams noapaļot līdz tuvākajai atbilstoša izmēra šļirci gradācijas atzīmei.
Nemiet vērā, ka tabulās NAV ietvertas visas iespējamās aprēķinātās devas, taču tās var izmantot, lai aprēķinātu aptuveno tilpumu, lai pārbaudītu aprēķinu.

12. tabula. Zavicefta devas pediatrikajiem pacientiem no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) līdz < 3 mēnešiem, izmantojot 50 ml Zavicefta šķīduma koncentrāta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 10 mg/ml), kas pagatavots, no flakona izvelkot 3 ml pagatavotā šķīduma un pievienojot to 47 ml atšķaidītāja.

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Pārnēsamā ceftazidīma šķīduma koncentrāta (10 mg/ml) tilpums (ml)
Iznēsāti zīdaiņi (gestācija ≥ 37 nedēļas) vecumā no > 28 dienām līdz < 3 mēnešiem VAI Priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi, PMV no > 44 nedēļām līdz < 53 nedēļām 30 mg/kg ceftazidīma	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
Iznēsāti jaundzimušie (gestācija ≥ 37 nedēļas) vecumā no dzimšanas līdz ≤ 28 dienām VAI Priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie un zīdaiņi, PMV no 26 nedēļām līdz ≤ 44 nedēļām 20 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1109/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 24. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZAVICEFTA 2 g/0,5g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
ceftazidimum/avibactamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur ceftazidīma pentahidrātu, kas atbilst 2 g ceftazidīma, un avibaktāma nātrija sāli, kas atbilst 0,5 g avibaktāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīm zālēm ir augsts nātrija saturs (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
10 flakonu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas atšķaidīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1109/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulveris koncentrāta pagatavošanai
ceftazidimum/avibactamum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

ceftazidīms 2 g/avibaktāms 0,5 g

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zavicefta 2 g/0,5 g pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *ceftazidimum/avibactamum*

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zavicefta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zavicefta lietošanas
3. Kā lietot Zavicefta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zavicefta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zavicefta un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Zavicefta

Zavicefta ir antibiotisks līdzeklis, kas satur divas aktīvās vielas – ceftazidīmu un avibaktāmu.

- Ceftazidīms pieder pie antibiotisko līdzekļu grupas, ko sauc par “cefalosporīniem”. Tas var panākt daudzu veidu baktēriju bojāeju.
- Avibaktāms ir “bēta-laktamāzes inhibitors”, kas palīdz ceftazidīmam nonāvēt dažas baktērijas, kuras ceftazidīms nespēj nonāvēt viens pats.

Kādam nolūkam Zavicefta lieto

Zavicefta lieto pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no dzimšanas, lai ārstētu:

- vēdera dobuma un zarnu trakta (vēdera) infekcijas;
- urīnpūšļa vai nieru infekcijas, ko sauc par “urīnceļu infekcijām”;
- plaušu infekciju, ko sauc par “pneimoniju”;
- infekcijas, ko izraisa baktērijas, kuru bojāeju nespēj panākt citas antibiotikas.

Zavicefta lieto pieaugušajiem, lai ārstētu asins infekciju, kas saistīta ar infekcijām vēderā, urīnceļos, vai pneimoniju.

Kā Zavicefta darbojas

Zavicefta darbojas, nonāvējot noteikta veida baktērijas, kas var izraisīt nopietnas infekcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Zavicefta lietošanas

Nelietojiet Zavicefta šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ceftazidīmu, avibaktāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām cefalosporīna grupas antibiotikām;
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret citu, penicilīna vai karbapenēma grupas, antibiotisku līdzekli.

Nelietojiet Zavicefta, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Neskaidrības gadījumā pirms Zavicefta lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zavicefta lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums jebkad ir bijusi jebkāda alerģiska reakcija (pat tad, ja tikai izsitumi) pret penicilīna vai karbapenēma grupas antibiotiskiem līdzekļiem.
- saistībā ar ceftazidīma terapiju ir ziņots par smagām ādas reakcijām, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP). Ja Jums rodas kāds no simptomiem, kas ir saistīts ar šīm 4. punktā aprakstītajām smagajām ādas reakcijām, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi – lai būtu drošs, ka Jūs nesaņemat pārmērīgu zāļu daudzumu, ārsts var ārstēt Jūs ar mazāku devu. Tas var izraisīt attiecīgus simptomus, piemēram, lēkmes (skatīt sadaļu „**Ja esat lietojis Zavicefta vairāk nekā noteikts**”).

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms Zavicefta lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja Jūs zāļu lietošanas laikā ciešat no caurejas, informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.

Citas infekcijas

Pastāv neliela iespēja, ka Zavicefta lietošanas laikā vai pēc tās beigām Jums var rasties cita infekcija, ko izraisa cita baktērija. To vidū var būt arī piena sēnīte (sēnīšu infekcija, kas attīstās mutes vai dzimumorgānu apvidū).

Laboratoriskie izmeklējumi

Pastāstiet ārstam, ja Zavicefta lietošanas laikā Jums ir paredzēta jebkādu laboratorisko izmeklējumu veikšana. Tas nepieciešams, jo Jums var būt neatbilstošs rezultāts izmeklējumā, ko sauc par “DAGT” jeb “Kūmba testu”. Ar šo testu tiek atklātas antivielas, kas darbojas pret eritrocītiem.

Zavicefta var ietekmēt arī dažu cukura noteikšanas testu rezultātu urīnā. Pastāstiet speciālistam, kas paņem paraugu, ka Jums ievadīts Zavicefta.

Citas zāles un Zavicefta

Pastāstiet ārstam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Zavicefta lietošanas pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no turpmāk minētām zālēm:

- antibiotisku līdzekli, ko sauc par hloramfenikolu;
- antibiotisku līdzekli, kas pieder pie aminoglikozīdu grupas, piemēram, gentamicīnu, tobramicīnu;
- diurētisku līdzekli, ko sauc par furosemīdu;
- zāles pret podagru, ko sauc par probenecīdu.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums, pirms Zavicefta lietošanas pastāstiet par to ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zavicefta var izraisīt reiboni. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus.

Zavicefta satur nātriju

Šīs zāles satur 146 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 7,3% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešami 3 vai vairāk flakoni dienā ilgāku laiku,

īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema satura sāls (nātrija) diētu.

3. Kā lietot Zavicefta

Zavicefta Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Cik daudz lietot

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir viens flakons (2 g ceftazidīma un 0,5 g avibaktāma) ik pēc 8 stundām. Devu bērniem no dzimšanas aprēķinās ārsts, pamatojoties uz bērna ķermeņa masu un vecumu.

Šīs zāles ievada ar pilienu infūziju vēnā – tās ilgums parasti ir aptuveni 2 stundas.

Ārstēšanas kursa ilgums parasti ir 5 līdz 14 dienas, atkarībā no infekcijas veida un Jūsu organisma atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var samazināt Jums nepieciešamo devu. Tas nepieciešams, jo Zavicefta no organisma tiek izvadīts caur nierēm.

Ja esat lietojis Zavicefta vairāk nekā noteikts

Zavicefta Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tādēļ maz iespējams, ka Jums tiks ievadīta nepareiza deva. Taču tad, ja Jums rodas blakusparādības vai šķiet, ka ievadīts pārāk daudz Zavicefta, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmātai. Ja esat lietojis Zavicefta vairāk, nekā noteikts, tas var ietekmēt galvas smadzenes un izraisīt krampju lēkmes vai komu.

Ja Jums nav ievadīta Zavicefta deva

Ja Jums šķiet, ka ir izlaista šo zāļu deva, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmātai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas laikā var rasties turpmāk norādītās blakusparādības.

Smagas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādas no turpmāk minētām smagām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība:

- sarkanīgi plankumi uz rumpja, kas ir mērķim līdzīgi vai apaļi plankumi, bieži ar pūslīti centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem smagajiem izsitumiem uz ādas var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms);
- sarkani, plaši zvīņveida izsitumi ar uztūkumu zem ādas un pūšļi kopā ar drudzi. Simptomi parasti parādās ārstēšanas sākumā (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze);
- smagas alerģiskas reakcijas – to pazīmes ir pēkšņa lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkšana, izteikti izsitumi vai citas smagas ādas reakcijas, apgrūtināta rīšana vai elpošana, vai pēkšņas sāpes krūtīs (kas varētu liecināt par Kounisa (*Kounis*) sindromu). Šīs reakcijas var būt dzīvībai bīstamas;
- caureja, kas kļūst stiprāka vai neizzūd, vai asinis vai gļotas fēcēs – šāda reakcija var rasties Zavicefta lietošanas laikā vai pēc lietošanas pārtraukšanas. Ja rodas šāda blakusparādība, nelietojiet zāles, kas apstādina vai palēnina zarnu peristaltiku (kustības).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajām smagām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- izmainīts rezultāts laboratoriskajās analīzēs, ko sauc par “DAGT” jeb “Kūmba testu”. Ar šo testu tiek atklātas antivielas, kas darbojas pret eritrocītiem. Iespējams, ka tas var izraisīt anēmiju (kas var likt Jums justies nogurušam) un dzelti (ādas un acu iekrāsošanos dzeltenā krāsā).

Bieži: (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sēnīšinfekcijas, arī mutes dobumā un makstī;
- izmaiņas dažu veidu asins šūnu (eozinofilo leukocītu vai trombocītu) skaits – to var noteikt ar asins analīzēm;
- galvassāpes;
- reibonis;
- slikta dūša vai vemšana;
- vēdersāpes;
- caureja;
- paaugstināts dažu, aknās sintezētu enzīmu līmenis asinīs – to var noteikt ar asins analīzēm;
- virs apkārtējās ādas pacelti, niezoši izsitumi (nātrene);
- nieze;
- apsārtums, sāpes vai pietūkums vietā, kur Zavicefta tika ievadīts vēnā;
- drudzis.

Retāk: (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- palielināts noteikta veida asins šūnu (limfocītu) skaits – to var noteikt ar asins analīzēm;
- samazināts dažu veidu asins šūnu (leukocītu) skaits – to var noteikt ar asins analīzēm;
- tirpšana vai nejutība;
- slikta garša mutē;
- paaugstināts dažu savienojumu (kreatinīna vai urīnvielas) līmenis asinīs. Tie raksturo Jūsu nieru darbību.

Ļoti reti: (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- pietūkums daļā nieres, kas var pavājināt tās normālo darbību.

Nav zināms: (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- nozīmīgi samazināts infekciju apkarojošo leukocītu skaits – to var noteikt ar asins analīzēm;
- samazināts eritrocītu skaits (hemolītiskā anēmija) – to var noteikt ar asins analīzēm;
- smaga alerģiska reakcija (skatīt **Smagas blakusparādības** iepriekš);
- acu baltumu vai ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- pēkšņi sākušies smagi izsitumi vai pūslīšu rašanās uz ādas un ādas lobīšanās, ko var pavadīt augsta temperatūra vai locītavu sāpes (šīs pazīmes var liecināt par daudz nopietnāku medicīnisku stāvokli – toksisku epidermas nekrolīzi, Stīvensa-Džonsona sindromu, daudzformu eritēmu, sindromu, ko sauc par DRESS – zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, vai akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP));
- zemādas audu pietūkums, sevišķi ap lūpām un acīm.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5 Kā uzglabāt Zavicefta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zavicefta satur

- Aktīvās vielas ir ceftazidīms un avibaktāms. Viens flakons satur ceftazidīma pentahidrātu daudzumā, kas atbilst 2 g ceftazidīma, un avibaktāma nātrija sāli daudzumā, kas atbilst 0,5 g avibaktāma.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija karbonāts (bezūdens) (skatīt 2. punktu “Zavicefta satur nātriju”).

Zavicefta ārējais izskats un iepakojums

Zavicefta ir balts līdz dzeltens pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā. Tas pieejams iepakojumā pa 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Uzmanību! Pirms šo zāļu nozīmēšanas pacientam, lūdzu, izlasiet zāļu aprakstu (ZA).

Zavicefta saderība ar citām zālēm nav pierādīta. Zavicefta nedrīkst sajaukt ar šķīdumiem, kas satur citas zāles, vai fiziski pievienot tiem.

Pulveris ir jāizšķīdina ūdenī injekcijām, un pirms lietošanas iegūtais koncentrāts ir nekavējoties jāatšķaida. Koncentrāta šķīdums ir bāli dzeltens šķīdums un nesatur daļiņas.

Viegli samaisiet, lai izšķīdinātu, un pārlicinieties, ka saturs ir pilnīgi izšķīdis. Parenterāli ievadāmas zāles pirms ievadīšanas jāpārbauda vizuāli, vai tajās nav redzamu daļiņu.

Infūziju maisi

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no ZA 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (cefazidīma koncentrācija 8 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 12 stundām temperatūrā no 2°C līdz 8°C, ar tai sekojošu uzglabāšanu ne ilgāk par 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no ZA 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (ceftazidīma koncentrācija no > 8 mg/ml līdz 40 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien pagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība, un nedrīkst pārsniegt iepriekš norādītos.

Infūziju šļirces

Ja intravenozā šķīduma pagatavošanai izmantots kāds no ZA 6.6. apakšpunktā minētajiem atšķaidītājiem (ceftazidīma koncentrācija no $\geq$ 8 mg/ml līdz 40 mg/ml), pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte (pēc flakona aizbāžņa sākotnējās pārduršanas) pierādīta līdz 6 stundām temperatūrā līdz 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien pagatavošana un atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība, un nedrīkst pārsniegt 6 stundas istabas temperatūrā līdz 25°C.

Zavicefta (ceftazidīms/avibaktāms) ir kombinētas zāles; katrs flakons satur 2 g ceftazidīma un 0,5 g avibaktāma fiksētā attiecībā 4:1. Ieteikumi par devām ir noteikti tikai pēc ceftazidīma sastāvdaļas.

Šķīduma pagatavošanai un ievadīšanai jāizmanto parastās aseptiskās darba metodes. Devas var sagatavot atbilstoša izmēra infūziju maisā vai infūziju šļircē.

Iegūtais šķīdums jāievada 120 minūšu laikā.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Kopējais laiks starp pagatavošanas uzsākšanu un intravenozās infūzijas sagatavošanas pabeigšanu nedrīkst pārsniegt 30 minūtes.

Norādījumi par devu sagatavošanu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem INFŪZIJU MAISĀ VAI INFŪZIJU ŠĻIRCĒ.

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīdumu ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju 8–40 mg/ml. Visi aprēķini ir jāveic pirms šo darbību uzsākšanas.

- **Pediatrikajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem** tālāk ir sniegts detalizētu darbību apraksts 20 mg/ml koncentrācijas pagatavošanai (derīgs vairumam gadījumu).
- **Pediatrikajiem pacientiem no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem) līdz < 3 mēnešiem** tālāk ir sniegts detalizētu darbību apraksts **10 mg/ml koncentrācijas** pagatavošanai (derīgs vairumam gadījumu).

1. Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml ceftazidīma)**:
 - a) Izduriet šļirces adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet flakonā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
 - b) Izvelciet adatu un saskalojiet flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
 - c) **Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriet gāzu spiediena izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiedienu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).
2. Sagatavojiet **galīgo infūziju šķīdumu** (galīgajā koncentrācijā jābūt **8–40 mg/ml** ceftazidīma):
 - a) Infūziju maisis: pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnēsot infūziju maisā atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu, kas satur jebkuru no šīm vielām: 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām vai Ringera laktāta šķīdums.
 - b) Infūziju šļirce: pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnēsot infūziju šļircē atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu kopā ar atbilstošu atšķaidītāja daudzumu (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām).

Skatīt tabulu tālāk.

Zavicefta pagatavošana pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem INFŪZIJU MAISĀ VAI INFŪZIJU ŠĻIRCĒ.

Zavicefta deva (ceftazidīms) ¹	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu	Galīgais tilpums pēc atšķaidīšanas infūziju maisā ²	Galīgais tilpums infūziju šļircē ³
2 g	Viss saturs (aptuveni 12 ml)	50 ml līdz 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml līdz 125 ml	25 ml līdz 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml līdz 93 ml	19 ml līdz 50 ml
Visas pārējās devas	Tilpums (ml) tiek aprēķināts pēc vajadzīgās devas lieluma: Deva (mg ceftazidīma) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidīma	Tilpums (ml) būs dažāds atkarībā no infūziju maisa izmēra pieejamības un vēlamās galīgās koncentrācijas (jābūt 8–40 mg/ml ceftazidīma)	Tilpums (ml) būs dažāds atkarībā no infūzijas šļirces izmēra pieejamības un vēlamās galīgās koncentrācijas (jābūt 8–40 mg/ml ceftazidīma)

¹ Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

² Atšķaidot ceftazidīmu līdz galīgajai koncentrācijai 8 mg/ml, šķīduma stabilitāte ir līdz 12 stundām temperatūrā no 2°C līdz 8°C, ar tai sekojošu uzglabāšanu ne ilgāk par 4 stundām temperatūrā līdz 25°C (t.i., atšķaidot 2 g ceftazidīma devu līdz 250 ml, 1 g ceftazidīma devu līdz 125 ml, 0,75 g devu līdz 93 ml un tā tālāk). Citas koncentrācijas ceftazidīma šķīduma (no > 8 mg/ml līdz 40 mg/ml) stabilitāte ir līdz 4 stundām temperatūrā līdz 25°C.

³ Atšķaidot ceftazidīmu līdz galīgajai koncentrācijai no ≥ 8 mg/ml līdz 40 mg/ml, šķīduma stabilitāte ir līdz 6 stundām temperatūrā līdz 25°C.

Pediatrikie pacienti vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīdumu ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju 20 mg/ml (derīgs vairumam gadījumu). Var pagatavot alternatīvas koncentrācijas, bet tām ir jābūt ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju robežās no 8 līdz 40 mg/ml.

1. Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml ceftazidīma)**:
 - a) Izduriel šļircēs adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet tajā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
 - b) Izvelciel adatu un saskalojiel flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
 - c) **Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriel gāzu spiediēna izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiediēnu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).
2. Sagatavojiel **galīgo infūziju šķīdumu** ar galīgo koncentrāciju **20 mg/ml** ceftazidīma:
 - a) Pagatavoto šķīdumu atšķaidiel tālāk, pārnēsot infūziju šļircē atbilstoši aprēķinātu pagatavotā šķīduma tilpumu kopā ar atbilstošu atšķaidītāja daudzumu (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām).
 - b) Lai apstiprinātu aprēķinus, skatīt tabulu tālāk. Norādītās vērtības ir aptuvenas, jo var būt tās nepieciešams noapaļot līdz tuvākajai atbilstošā izmēra šļircēs gradācijas atzīmei.
Ņemiel vērā, ka tabulās NAV ietvertas visas iespējamās aprēķinātās devas, taču tās var izmantot, lai aprēķinātu aptuveno tilpumu, lai pārbaudītu aprēķinu.

Zavicefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediātriskajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar kreatinīna klīrensu (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Tilpums, kas jāpārnēs no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 50 mg/kg ceftazidīma	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 mēneši līdz < 6 mēneši 40 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

Zavicefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediātriskajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar CrCL no 31 līdz 50 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Tilpums, kas jāpārnēs no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 25 mg/kg ceftazidīma	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 mēneši līdz < 6 mēneši	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4

20 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

Zavicefta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 20 mg/ml) pagatavošana pediatrikajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 12 mēnešiem ar CrCL no 16 līdz 30 ml/min/1,73 m²

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Tilpums, kas jāpārnes no flakona ar pagatavoto šķīdumu (ml)	Pievienojamā atšķaidītāja tilpums sajaukšanai (ml)
6 mēneši līdz 12 mēneši 18,75 mg/kg ceftazidīma	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
3 mēneši līdz < 6 mēneši 15 mg/kg ceftazidīma	12	225	1,3	9,6
	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.

Pediatrikie pacienti no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušie) līdz < 3 mēnešiem

IEVĒROT! Šajā procedūrā aprakstītas darbības, kā pagatavot infūzijas šķīduma koncentrātu ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju 10 mg/ml, kas ir piemērots devu, kuras ir mazākas par 250 mg, ievadīšanai pediatrikajiem pacientiem no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem) līdz < 3 mēnešiem. Var pagatavot alternatīvas koncentrācijas, bet tām ir jābūt ar ceftazidīma galīgo koncentrāciju robežās no 8 līdz 40 mg/ml.

- Sagatavojiet **koncentrāta šķīdumu (167,3 mg/ml ceftazidīma)**:
 - Izduriet šļirces adatu caur flakona aizbāzni un ievadiet tajā 10 ml sterila ūdens injekcijām.
 - Izvelciet adatu un saskalojiet flakonu, iegūstot dzidru šķīdumu.
 - Pēc** zāļu izšķīšanas caur flakona aizbāzni ieduriet gāzu spiediena izlīdzināšanas adatu, lai mazinātu iekšējo spiedienu flakonā (tas ir svarīgi, lai nodrošinātu zāļu sterilitāti).
- Sagatavojiet **galīgo infūzijas šķīduma koncentrātu** ar galīgo koncentrāciju **10 mg/ml** ceftazidīma:
 - Pagatavoto šķīdumu atšķaidiet tālāk, pārnesot 3 ml pagatavotā šķīduma infūziju maisā vai šļircē, kurā iepildīti 47 ml atšķaidītāja (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām), lai beigu tilpums būtu 50 ml.
 - Rūpīgi samaisiet (piemēram, uzmanīgi grozot infūziju maisu vai, izmantojot šļirci savienotāju, uzmanīgi virzot šķīdumu starp 2 šļircēm uz priekšu un atpakaļ vismaz 5 reizes).
 - Pārnesiet nepieciešamo ceftazidīma **10 mg/ml** infūzijas šķīduma koncentrāta tilpumu infūziju šļircē. Infūzijas šķīduma koncentrāta tilpumu, kas jāpārnes ievadāmajā infūzijā šļircē.

Norādītās vērtības ir aptuvenas, jo tās var būt nepieciešams noapaļot līdz tuvākajai atbilstoša izmēra šļirces gradācijas atzīmei.

Nemiet vērā, ka tabulās NAV ietvertas visas iespējamās aprēķinātās devas, taču tās var izmantot, lai aprēķinātu aptuveno tilpumu, lai pārbaudītu aprēķinu.

Zavicefta devas pediatrikajiem pacientiem no dzimšanas (tajā skaitā priekšlaicīgi dzimušiem) līdz < 3 mēnešiem, izmantojot 50 ml Zavicefta šķīduma koncentrāta (ceftazidīma galīgā koncentrācija 10 mg/ml), kas pagatavots, no flakona izvelkot 3 ml pagatavotā šķīduma un pievienojot to 47 ml atšķaidītāja.

Vecums un Zavicefta deva (mg/kg) ¹	Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg ceftazidīma)	Pārnēsamā ceftazidīma šķīduma koncentrāta (10 mg/ml) tilpums (ml)
Iznēsāti zīdaiņi (gestācija ≥ 37 nedēļas) vecumā no > 28 dienām līdz < 3 mēnešiem VAI Priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi, PMV no > 44 nedēļām līdz < 53 nedēļām 30 mg/kg ceftazidīma	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
Iznēsāti jaundzimušie (gestācija ≥ 37 nedēļas) vecumā no dzimšanas līdz ≤ 28 dienām VAI Priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie un zīdaiņi, PMV no 26 nedēļām līdz ≤ 44 nedēļām 20 mg/kg ceftazidīma	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 Pamatojoties tikai uz ceftazidīma sastāvdaļu.