

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zavicefta 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém ceftazidima penta-hidratada equivalente a 2 g de ceftazidima e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 167,3 mg de ceftazidima e 41,8 mg de avibactam (ver secção 6.6).

### Excipiente com efeito conhecido:

Zavicefta contém aproximadamente 146 mg de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Zavicefta é indicado em adultos e doentes pediátricos desde o nascimento para o tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeção complicada intra-abdominal (IcIA)
- Infeção complicada das vias urinárias (IcVU), incluindo pielonefrite
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)

Tratamento de doentes adultos com bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita poder estar associada a qualquer uma das infecções acima mencionadas.

Zavicefta é também indicado para o tratamento de infecções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em adultos e doentes pediátricos desde o nascimento com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ser consideradas as recomendações oficiais relativamente à utilização adequada de agentes antibacterianos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

É recomendado que Zavicefta seja utilizado em adultos e doentes pediátricos desde o nascimento com opções de tratamento limitadas para tratar infecções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos, somente após consulta com um médico com experiência adequada no tratamento de doenças infeciosas (ver secção 4.4).

## Posologia

### *Dose em adultos com depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min*

A Tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para adultos com clearance (depuração) da creatinina (CLCr) estimada > 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 1. Dose recomendada para adultos com CLCr estimada > 50 ml/min<sup>1</sup>

Tipo de infecção	Dose de ceftazidima/avibactam	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
IcIA <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 dias
IcVU, incluindo pielonefrite <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 dias <sup>4</sup>
PAH/ PAV <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 dias
Bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita poder estar associada a qualquer uma das infecções acima mencionadas	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A duração do tratamento deve estar de acordo com o local da infecção
Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes com opções de tratamento limitadas <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	Determinada em função da gravidade da infecção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CLCr estimada de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infecioso.

<sup>3</sup> Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivos quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infecioso.

<sup>4</sup> A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada.

<sup>5</sup> Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias.

### *Dose em doentes pediátricos com depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

A Tabela 2 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes pediátricos com depuração da creatinina (CLCr) estimada > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 2. Dose recomendada para doentes pediátricos desde os 3 meses de idade com CLCr<sup>1</sup> estimada > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Tipo de infecção	Grupo etário <sup>8</sup>	Dose de ceftazidima/avibactam <sup>7</sup>	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
IcIA <sup>2,3</sup>	OU IcVU, incluindo pielonefrite <sup>3</sup>	<b>50 mg/kg/12,5 mg/kg</b> <b>até um máximo de</b> <b>2 g/0,5 g</b>	Cada 8 horas	2 horas	IcIA: 5 – 14 dias
OU			Cada 8 horas	2 horas	IcVU <sup>4</sup> : 5 – 14 dias
PAH/PAV <sup>3</sup>					PAH/PAV: 7 – 14 dias
OU					
Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes com opções de tratamento limitadas (OTL) <sup>2,3</sup>	3 meses a < 6 meses <sup>6</sup>	<b>40 mg/kg/10 mg/kg</b>	Cada 8 horas	2 horas	OTL: Determinadas em função da gravidade da infecção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CLCr estimada de acordo com a fórmula de Schwartz.

<sup>2</sup> Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infecioso.

<sup>3</sup> Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivos quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infecioso.

<sup>4</sup> A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada.

<sup>5</sup> Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias.

<sup>6</sup> Existe experiência limitada com a utilização de Zavicefta em doentes pediátricos com 3 meses a < 6 meses de idade (ver secção 5.2).

<sup>7</sup> Ceftazidima/avibactam é uma associação medicamentosa numa proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima (ver secção 6.6).

<sup>8</sup> Os doentes pediátricos estudados dos 3 aos 12 meses de idade eram de termo ( $\geq 37$  semanas de gestação).

Tabela 3. Dose recomendada para doentes pediátricos com menos de 3 meses de idade<sup>9</sup>

Tipo de infecção	Grupo etário		Dose de ceftazidima/avibactam <sup>5</sup>	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
IcIA <sup>1,2</sup>	OU IcVU, incluindo pielonefrite <sup>2</sup>	Recém-nascidos e lactentes de termo	> 28 dias a < 3 meses	<b>30 mg/kg/7,5 mg/kg</b>	Cada 8 horas	IcIA: 5 – 14 dias  IcVU <sup>3</sup> : 5 – 14 dias  PAH/PAV: 7 – 14 dias
			Nascimento a $\leq 28$ dias			
OU		Recém-nascidos e	> 44 semanas a	<b>30 mg/kg/7,5 mg/kg</b>	Cada	OTL:

Tipo de infecção	Grupo etário	Dose de <b>ceftazidima</b> /avibactam <sup>5</sup>	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
PAH/PAV <sup>2</sup> OU Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativo em doentes com opções de tratamento limitadas (OTL) <sup>1,2</sup>	lactentes pré-termo <sup>6</sup>	< 53 semanas de IPM <sup>7</sup>	8 horas	2 horas	Determinada em função da gravidade da infecção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente <sup>4</sup>
		31 a ≤ 44 semanas de IPM <sup>7,8</sup>			
		26 a < 31 semanas de IPM <sup>7,8</sup>	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 12 horas	

<sup>1</sup> Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infecioso.

<sup>2</sup> Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivo quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infecioso.

<sup>3</sup> A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada.

<sup>4</sup> Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias.

<sup>5</sup> Ceftazidima/avibactam é uma associação medicamentosa numa proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima (ver secção 6.6).

<sup>6</sup> Pré-termo definido como < 37 semanas de gestação.

<sup>7</sup> Idade pós-menstrual.

<sup>8</sup> As recomendações de dose para doentes com 26 a < 31 semanas de IPM são baseadas em modelos farmacocinéticos apenas (ver secção 5.2).

<sup>9</sup> Doentes com creatinina sérica igual ou inferior ao limite normal superior para a idade.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

A Tabela 4 apresenta os ajustes de dose recomendados para adultos com CLCr estimada ≤ 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Dose em adultos com CLCr ≤ 50 ml/min*

Tabela 4. Dose recomendada para adultos com CLCr<sup>1</sup> estimada ≤ 50 ml/min

Grupo etário	CLCr estimada (ml/min)	Dose de <b>ceftazidima</b> /avibactam <sup>2,4</sup>	Frequência	Tempo de perfusão
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Doença renal terminal (DRT), incluindo em hemodiálise <sup>3</sup>		Cada 48 horas	

<sup>1</sup> CLCr estimada de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

<sup>3</sup> A ceftazidima e o avibactam são eliminados por hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, a dose de Zavicefta deve ocorrer após a conclusão da hemodiálise.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam é uma associação medicamentosa numa proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima (ver secção 6.6).

As Tabelas 5 e 6 mostram os ajustes posológicos recomendados para doentes pediátricos com CLCr estimada  $\leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  de acordo com os diferentes grupos etários (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Dose em doentes pediátricos com $\geq 2$ anos de idade com $\text{CLCr} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$*

Tabela 5. Dose recomendada para doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e  $< 18$  anos com  $\text{CLCr}^1 \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Grupo etário	CLCr estimada (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose de <b>ceftazidima/avibactam</b> <sup>2,4</sup>	Frequência	Tempo de perfusão
Doentes pediátricos com idade entre 2 anos e $< 18$ anos	31-50	<b>25 mg/kg/6,25 mg/kg</b> <b>até um máximo de 1 g/0,25 g</b>	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	<b>18,75 mg/kg/4,7 mg/kg</b> <b>até um máximo de 0,75 g/0,1875 g</b>	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Doença renal terminal (DRT), incluindo em hemodiálise <sup>3</sup>		Cada 48 horas	

<sup>1</sup> CLCr estimada de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

<sup>3</sup> A ceftazidima e o avibactam são eliminados por hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, a dose de Zavicefta deve ocorrer após a conclusão da hemodiálise.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam é uma associação medicamentosa numa proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima (ver secção 6.6).

#### *Dose em doentes pediátricos dos 3 meses a $< 2$ anos de idade com $\text{CLCr} \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$*

Tabela 6. Dose recomendada para doentes pediátricos com idade entre os 3 meses e  $< 2$  anos com  $\text{CLCr}^1 \leq 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

Grupo etário <sup>4</sup>	CLCr estimada (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose de <b>ceftazidima/avibactam</b> <sup>2,3</sup>	Frequência	Tempo de perfusão
6 meses a $< 2$ anos	31 a 50	<b>25 mg/kg/6.25 mg/kg</b>	Cada 8 horas	2 horas
3 a $< 6$ meses		<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>	Cada 8 horas	
6 meses a $< 2$ anos	16 a 30	<b>18.75 mg/kg/4,7 mg/kg</b>	Cada 12 horas	

3 a < 6 meses	<b>15 mg/kg/3,75 mg/kg</b>	Cada 12 horas
------------------	----------------------------	------------------

<sup>1</sup> Calculada com a fórmula de Schwartz.

<sup>2</sup> As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidima/avibactam é uma associação medicamentosa numa proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima (ver secção 6.6).

<sup>4</sup> Os doentes pediátricos estudados dos 3 aos 12 meses de idade eram de termo ( $\geq 37$  semanas de gestação).

A informação existente é insuficiente para recomendar um regime posológico para os doentes pediátricos entre os 3 meses e < 2 anos de idade com CLCr < 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

A informação existente é insuficiente para recomendar um regime posológico para os doentes pediátricos desde o nascimento até aos 3 meses de idade com sinais de compromisso renal.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

Administração intravenosa.

Zavicefta é administrado por perfusão intravenosa durante 120 minutos num volume de perfusão apropriado (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico.

Hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex. penicilinas, monobactamos ou carbapenemes).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Reações de hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secções 4.3 e 4.8). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com Zavicefta tem de ser imediatamente descontinuado e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Foram descritos casos de reações de hipersensibilidade que evoluíram para síndrome de Kounis (arteriospasmão coronário alérgico agudo que pode resultar em enfarte do miocárdio, ver secção 4.8).

Antes de iniciar o tratamento, deve ser estabelecido se o doente tem histórico de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico. Recomenda-se precaução se for administrada ceftazidima/avibactam a doentes com história de hipersensibilidade não-grave a penicilinas, monobactamos ou carbapenemes.

Foram notificadas com frequência desconhecida reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com

eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) e pustulose exantematoso generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com ceftazidima, que podem pôr a vida em risco ou ser fatais.

Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas e ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a ceftazidima deve ser imediatamente retirada e um tratamento alternativo considerado.

Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave como SJS, NET, DRESS ou PEGA com a utilização de ceftazidima, o tratamento com ceftazidima não deve ser reiniciado neste doente em momento algum.

#### Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* com ceftazidima/avibactam, que pode variar em gravidade de ligeira até com risco de vida. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes com diarreia durante ou subsequente à administração de Zavicefta (ver secção 4.8). Deverá ser considerada a descontinuação da terapêutica com Zavicefta e a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem a peristalse.

#### Compromisso renal

A ceftazidima e o avibactam são eliminados por via renal, por conseguinte, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal (ver secção 4.2). Foram notificados ocasionalmente com ceftazidima casos de sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, estado epilético não convulsivo, convulsões, encefalopatia e coma, em doentes com compromisso renal em que a dose não foi reduzida.

Aconselha-se a monitorização cuidadosa da clearance de creatinina estimada em doentes com compromisso renal. Em alguns doentes, especialmente no início do tratamento da infecção, a clearance de creatinina estimada a partir da creatinina sérica pode mudar rapidamente.

#### Nefrotoxicidade

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex., furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal.

#### Seroconversão no teste direto de antiglobulina (DAGT ou teste de Coombs) e risco potencial de anemia hemolítica

A utilização de ceftazidima/avibactam pode causar o desenvolvimento de um teste direto de antiglobulina (DAGT, ou teste de Coombs) positivo, o que pode interferir com a prova cruzada de sangue e/ou pode causar anemia hemolítica imune induzida por fármacos (ver secção 4.8). Apesar da seroconversão DAGT em doentes a receber Zavicefta ter sido muito frequente em estudos clínicos (nos estudos de Fase 3, o intervalo estimado de seroconversão foi de 3,2% a 20,8% em doentes com um teste de Coombs inicial negativo e pelo menos um teste de seguimento), não existiu evidência de hemólise em doentes que desenvolveram um DAGT positivo durante o tratamento. Contudo, não pode ser excluída a possibilidade de ocorrer anemia hemolítica em associação com o tratamento com Zavicefta. Doentes que sofram de anemia durante ou após o tratamento com Zavicefta devem ser investigados para essa possibilidade.

## Limitações dos dados clínicos

Os estudos clínicos de segurança e eficácia de Zavicefta foram realizados em IcIA, IcVU e PAH (incluindo PAV).

### *Infeções complicadas intra-abdominais em adultos*

Em dois estudos em doentes com IcIA, o diagnóstico mais frequente (aproximadamente 42%) foi perfuração do apêndice ou abcesso peri-apendicular. Aproximadamente 87% dos doentes tinha índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)  $\leq 10$  e 4% tinha bacteriemia no início do estudo. A morte ocorreu em 2,1% (18/857) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 1,4% (12/863) dos doentes que receberam meropenem.

No subgrupo com CLCr inicial entre 30 a 50 ml/min, a morte ocorreu em 16,7% (9/54) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 6,8% (4/59) dos doentes que receberam meropenem. Doentes com CLCr entre 30 a 50 ml/min receberam uma dose mais baixa de Zavicefta do que é atualmente recomendado para doentes neste subgrupo.

### *Infeções complicadas das vias urinárias em adultos*

Em dois estudos em doentes com IcVU, foram incluídos 381/1091 (34,9%) doentes com IcVU sem pielonefrite enquanto que 710 (65,1%) foram incluídos com pielonefrite aguda [população mMITT (população em intenção-de-tratar microbiologicamente modificada)]. Um total de 81 doentes com IcVU (7,4%) tinha bacteriemia no início do estudo.

### *Pneumonia adquirida no hospital (incluindo pneumonia associada ao ventilador) em adultos*

Num único estudo em doentes com pneumonia nosocomial 280/808 (34,7%) tinham PAV e 40/808 (5%) apresentavam bacteriemia no início do estudo.

### *Doentes com opções de tratamento limitadas*

A utilização de ceftazidima/avibactam para tratar doentes com infecções devido a patogénios aeróbios Gram-negativos, com opções de tratamento limitadas, é baseada na experiência com ceftazidima isolada e análises das relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas para ceftazidima/avibactam (ver secção 5.1).

### Espetro de atividade de ceftazidima/avibactam

A ceftazidima tem pouca ou nenhuma atividade contra a maioria dos organismos Gram-positivos e anaeróbios (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser utilizados agentes antibacterianos adicionais quando estes patogénios são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infecioso.

O espetro inibitório do avibactam inclui muitas das enzimas que inativam a ceftazidima, incluindo as beta-lactamasas da classe A de *Ambler* e as beta-lactamasas da classe C. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamasas) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D (ver secção 5.1).

### Organismos não sensíveis

A utilização prolongada pode resultar na proliferação de organismos não sensíveis (por ex. enterecocos, fungos), o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

### Interferência com análises laboratoriais

A ceftazidima pode interferir com os métodos de redução do cobre (*Benedict's*, *Fehling's*, *Clinitest*) para determinação da glicosúria originando resultados falso-positivos. A ceftazidima não interfere com os testes enzimáticos para determinação da glicosúria.

## Dieta com controlo de sódio

Este medicamento contém aproximadamente 146 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 7,3% da máxima ingestão diária recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

A dose diária máxima deste medicamento é equivalente a 22% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS para o sódio. Considera-se que Zavicefta tem um elevado teor de sódio. Tal deve ser tido em consideração quando se administra Zavicefta a doentes que estão a fazer uma dieta com controlo de sódio.

Zavicefta pode ser diluído com soluções contendo sódio (ver secção 6.6) e isto deve ser levado em consideração em relação à quantidade total de sódio de todas as fontes que será administrada ao doente.

## População pediátrica

Existe um risco potencial de sobredosagem, especialmente para doentes pediátricos com idade desde o nascimento a menos de 12 meses. Deve ter-se precaução ao calcular o volume de administração da dose (ver secções 4.9 e 6.6).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*In vitro*, o avibactam é um substrato dos transportadores OAT1 e OAT3 (transportadores de anões orgânicos), o que pode contribuir para a captação ativa do avibactam a partir do sangue e, deste modo, afetar a sua excreção. A probenecida (um potente inibidor OAT) inibe esta captação entre 56% a 70% *in vitro* e, por conseguinte, tem o potencial de alterar a eliminação do avibactam. Uma vez que não foi realizado um estudo de interação clínica do avibactam e da probenecida, a administração concomitante do avibactam com probenecida não é recomendada.

*In vitro* o avibactam não mostrou inibição significativa das enzimas do citocromo P450. *In vitro* em concentrações clinicamente relevantes, o avibactam e a ceftazidima não mostraram indução do citocromo P450. No intervalo de exposição clinicamente relevante, o avibactam e a ceftazidima não inibem os principais transportadores renais ou hepáticos, portanto, o potencial de interação através destes mecanismos é considerado baixo.

Os dados clínicos demonstraram que não existe interação entre a ceftazidima e o avibactam, e entre ceftazidima/avibactam e o metronidazol.

### *Outros tipos de interação*

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex. furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal (ver secção 4.4).

*In vitro* o cloranfenicol é antagonista da ceftazidima e de outras cefalosporinas. A relevância clínica deste facto é desconhecida, mas devido à possibilidade do antagonismo *in vivo*, esta associação de fármacos deve ser evitada.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Estudos em animais com a ceftazidima não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto. Estudos em animais com o avibactam revelaram toxicidade reprodutiva sem evidência de efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

A ceftazidima/avibactam deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco possível.

#### Amamentação

A ceftazidima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Desconhece-se se o avibactam é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ceftazidima/avibactam, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de ceftazidima/avibactam na fertilidade em humanos. Não existem dados disponíveis de estudos em animais com a ceftazidima. Os estudos em animais com o avibactam não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Após a administração de Zavicefta podem ocorrer efeitos indesejáveis (por ex. tonturas), que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Em sete ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3, 2.024 adultos foram tratados com Zavicefta. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos doentes tratados com Zavicefta foram teste de Coombs direto positivo, náuseas e diarreia. A intensidade das náuseas e diarreia foi geralmente ligeira ou moderada.

##### Lista tabelada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas com ceftazidima em monoterapia e/ou identificadas durante os ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3 com Zavicefta. As reações adversas são classificadas segundo as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As categorias de frequência são derivadas de reações adversas e/ou alterações laboratoriais potencialmente significativas clinicamente, e estão definidas de acordo com as seguintes convenções:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

Desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 7. Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecida
Infeções e infestações		Candidíase (incluindo Candidíase vulvovaginal e Candidíase oral)	Colite por <i>Clostridioides difficile</i> Colite pseudomembranosa		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Muito raros</b>	<b>Desconhecida</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Teste de <i>Coombs</i> direto positivo	Eosinofilia Trombocitose Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitose		Agranulocitose Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário					Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias Tonturas	Parestesia		
Doenças cardíacas					Síndrome de Kounis <sup>a,*</sup>
Doenças gastrointestinais		Diarreia Dor abdominal Náuseas Vómitos	Disgeusia		
Afeções hepatobiliares		Alanina aminotransferase aumentada  Aspartato aminotransferase aumentada  Fosfatase alcalina sérica aumentada  Gamaglutamil transferase aumentada  Lactato desidrogenase no sangue aumentada			Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção maculo-papular  Urticária  Prurido			Necrólise epidérmica tóxica  Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>  Eritema multiforme  Angioedema  Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecida
					Sistémicos (DRESS)  Pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA)*
Doenças renais e urinárias			Creatinina no sangue aumentada  Ureia no sangue aumentada  Insuficiência renal aguda	Nefrite tubulointersticial	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Trombose no local de perfusão  Flebite no local de perfusão  Pirexia			

\*RAM identificada em pós-comercialização.

<sup>a</sup>Síndrome coronária aguda associada a uma reação alérgica.

### População pediátrica

#### *Desde o nascimento a menos de 3 meses de idade*

A avaliação da segurança em recém-nascidos e lactentes com menos de 3 meses de idade baseia-se nos dados da segurança de um ensaio clínico no qual 46 doentes (desde o nascimento a menos de 3 meses de idade) receberam Zavicefta. Globalmente, as reações adversas notificadas nestes 46 doentes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de Zavicefta em populações mais velhas (ou seja, doentes pediátricos a partir dos 3 meses de idade e adultos).

#### *Idade igual ou superior a 3 meses*

A avaliação da segurança em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 meses baseia-se nos dados da segurança de dois ensaios, nos quais 61 doentes com IcIA (com idade entre os 3 anos e menos de 18 anos) e 67 doentes com IcVU (com idade entre os 3 meses e menos de 18 anos) receberam Zavicefta. Globalmente, o perfil de segurança destes 128 doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta com IcIA e IcVU.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem com ceftazidima/avibactam pode causar sequelas neurológicas incluindo encefalopatia, convulsões e coma, devido ao componente ceftazidima.

Os níveis séricos da ceftazidima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, foi removida 55% da dose do avibactam.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos beta-lactâmicos, cefalosporinas de terceira geração, código ATC: J01DD52

##### Mecanismo de ação

A ceftazidima inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana, ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PLPs), o que leva à lise e morte celular bacteriana. O avibactam é um inibidor das beta-lactamases, não beta-lactâmico, que atua pela formação de uma ligação covalente com a enzima que é estável à hidrólise. Inibe tanto as beta-lactamases da classe A e classe C de *Ambler*, bem como algumas enzimas da classe D, incluindo beta-lactamases de espetro alargado (BLEAs), carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D.

##### Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente a ceftazidima/avibactam incluem PLPs mutantes ou adquiridas, redução da permeabilidade externa da membrana a qualquer um dos compostos, efluxo ativo de qualquer um dos compostos, e enzimas beta-lactamases refratárias à inibição pelo avibactam e capazes de hidrolisar a ceftazidima.

##### Atividade antibacteriana em associação com outros agentes antibacterianos

Em estudos de associação de fármacos *in vitro* não foi demonstrado sinergismo ou antagonismo entre ceftazidima/avibactam e metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolida, colistina e tigeciclina.

##### Limites dos testes de sensibilidade

Os limites da Concentração Inibitória Mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação da Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para ceftazidima/avibactam podem ser consultados no seguinte sítio da internet:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

##### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da ceftazidima contra patogénios específicos tem mostrado ser o que melhor se correlaciona com a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração inibitória mínima de ceftazidima/avibactam ao longo do intervalo de dose (% $fT > CIM$  de ceftazidima/avibactam). Para o avibactam o índice da relação farmacocinética (FC)/farmacodinâmica (FD) é a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração limiar ao longo do intervalo de dose (% $fT > CT$ ).

## Eficácia clínica contra patogénios específicos

Em estudos clínicos *in vitro* foi demonstrada a eficácia contra os seguintes patogénios, que foram sensíveis a ceftazidima/avibactam.

### **Infeções complicadas intra-abdominais**

Micro-organismos Gram-negativos

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

### **Infeções complicadas das vias urinárias**

Micro-organismos Gram-negativos

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

### **Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador**

Micro-organismos Gram-negativos

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

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os patogénios seguintes, que são relevantes para as indicações aprovadas, apesar de estudos *in vitro* sugerirem que estes possam ser sensíveis a ceftazidima/avibactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Micro-organismos Gram-negativos

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

Dados *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são sensíveis a ceftazidima/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensível à meticilina e resistente à meticilina)
- Anaeróbios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

## População pediátrica

### *Desde o nascimento a menos de 3 meses de idade*

Zavicefta foi avaliado em doentes pediátricos desde o nascimento a menos de 3 meses de idade num estudo clínico de Fase 2a, com 2 partes (Partes A e B), aberto e não aleatorizado em doentes com

suspeita ou confirmação de infecções causadas por agentes patogénicos Gram-negativo. A Parte A utilizou uma dose única para avaliar o perfil de farmacocinética (FC) (objetivo primário) e avaliar a segurança e a tolerabilidade (objetivo secundário) de ceftazidima/avibactam. A Parte B utilizou doses múltiplas para avaliar a segurança e a tolerabilidade (objetivo primário), ao passo que o perfil FC e a eficácia constituíam os objetivos secundários. A eficácia era apenas um parâmetro de avaliação descritivo. As taxas de cura clínica ou de melhoria clínica na Parte B foram de 81,0% (17/21) no teste de cura (TOC) (ITT) e de 75,0% (12/16) no TOC (ITT modificada). A taxa de erradicação microbiológica ou a presumível taxa de erradicação microbiológica no TOC (micro-ITT) foi de 80% (8/10).

#### *Idade igual ou superior a 3 meses*

Zavicefta foi avaliado em doentes pediátricos com idade entre os 3 meses e < 18 anos em dois estudos clínicos de Fase 2, de comparação, aleatorizados, em ocultação simples, um em doentes com IcIA e um em doentes com IcVU. O objetivo principal de ambos os estudos era avaliar a segurança e a tolerabilidade de ceftazidima/avibactam (+/- metronidazol). Os objetivos secundários incluíam a avaliação da farmacocinética e da eficácia; a eficácia era um endpoint descritivo em ambos os estudos. A taxa de cura clínica na TOC (ITT) foi de 91,8% (56/61) com Zavicefta em comparação a 95,5% (21/22) com meropenem em doentes pediátricos com IcIA. A taxa de erradicação microbiológica na TOC (micro ITT) foi de 79,6% (43/54) com Zavicefta em comparação a 60,9% (14/23) com cefepima em doentes pediátricos com IcVU.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Distribuição

A ligação às proteínas humanas, tanto de ceftazidima como de avibactam, é aproximadamente 10% e 8%, respetivamente. Os volumes de distribuição no estado estacionário de ceftazidima e avibactam, em adultos saudáveis após doses múltiplas de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam por perfusão, durante 2 horas, a cada 8 horas foram cerca de 17 l e 22 l, respetivamente. Tanto a ceftazidima como o avibactam penetram no fluido de revestimento epitelial (FRE) brônquico humano, na mesma extensão, com concentrações de cerca de 30% das existentes no plasma. Os perfis de tempo de concentração são semelhantes para FRE e plasma.

A penetração de ceftazidima na barreira hematoencefálica intacta é baixa. Concentrações de ceftazidima de 4 a 20 mg/l ou mais são alcançadas no líquido cefalorraquidiano (LCR) quando as meninges estão inflamadas. A penetração de avibactam na barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada; no entanto, em coelhos com meninges inflamadas, as exposições ao LCR de ceftazidima e avibactam foram de 43% e 38% da AUC plasmática, respectivamente. A ceftazidima atravessa rapidamente a placenta, e é excretada no leite materno.

### Biotransformação

A ceftazidima não é metabolizada. Não foi observada metabolização do avibactam em preparações de fígado humano (microssomas e hepatócitos). Após doseamento com [<sup>14</sup>C]-avibactam, o principal componente relacionado com o fármaco no plasma humano e urina foi avibactam inalterado.

### Eliminação

A semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) de ceftazidima e avibactam é de aproximadamente 2 h após administração intravenosa. A ceftazidima é excretada inalterada na urina por filtração glomerular; aproximadamente 80-90% da dose é recuperada na urina em 24 h. O avibactam é excretado inalterado na urina com uma depuração renal de aproximadamente 158 ml/min, sugerindo secreção tubular ativa em adição à filtração glomerular. Aproximadamente 97% da dose de avibactam é recuperada na urina, 95% em 12 h. Menos de 1% da ceftazidima é excretada pela via biliar e menos de 0,25% de avibactam é excretado nas fezes.

### Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de ceftazidima e avibactam é aproximadamente linear ao longo do intervalo de dose estudado (0,5 g a 2 g de ceftazidima e 0,05 g a 2 g de avibactam), para uma administração intravenosa única. Em adultos saudáveis com função renal normal não foi observada acumulação apreciável de ceftazidima ou avibactam, após perfusão intravenosa múltipla de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam administrados a cada 8 horas durante 11 dias.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A eliminação de ceftazidima e avibactam é reduzida em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Os aumentos médios na AUC de avibactam são de 3,8 vezes e 7 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado e grave, ver secção 4.2.

#### *Compromisso hepático*

O compromisso hepático ligeiro a moderado não teve efeito sobre a farmacocinética de ceftazidima em indivíduos, aos quais foram administradas 2 g por via intravenosa, a cada 8 horas, durante 5 dias, desde que a função renal não estivesse comprometida. Não foi estabelecida a farmacocinética de ceftazidima em doentes com compromisso hepático grave. Não foi estudada a farmacocinética de avibactam em doentes com qualquer grau de compromisso hepático.

Como a ceftazidima e o avibactam não parecem sofrer metabolismo hepático significativo, não é expectável que a depuração sistémica de qualquer uma das substâncias ativas seja significativamente alterada pelo compromisso hepático.

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Em doentes idosos foi observada clearance reduzida de ceftazidima, principalmente devido ao decréscimo da clearance renal de ceftazidima associado à idade. Em doentes idosos, com idade igual ou superior a 80 anos, a semivida de eliminação média de ceftazidima variou entre 3,5 a 4 horas após bólus intravenoso de doses de 2 g a cada 12 horas.

Após administração intravenosa única de 500 mg de avibactam, através de perfusão IV durante 30 minutos, os idosos apresentaram uma semivida terminal de avibactam mais lenta, o que pode ser atribuído ao decréscimo da clearance renal associado à idade.

#### *População pediátrica*

A farmacocinética da ceftazidima e do avibactam foram avaliadas em doentes pediátricos com 3 meses a < 18 anos de idade com suspeita ou confirmação de infecções após uma dose única de 50 mg/kg de ceftazidima e de 12,5 mg/kg de avibactam para doentes com peso < 40 kg ou Zavicefta 2 g/0,5 g (2 gramas de ceftazidima e 0,5 gramas de avibactam) para doentes com peso  $\geq 40$  kg. As concentrações plasmáticas de ceftazidima e de avibactam foram semelhantes nas quatro coortes etárias do estudo (3 meses a < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos). Os valores de  $AUC_{0-t}$  e  $C_{max}$  da ceftazidima e do avibactam nas duas coortes de maior faixa etária (doentes pediátricos dos 6 a < 18 anos), que tiveram uma amostragem para farmacocinética mais extensa, foram semelhantes aos observados em indivíduos adultos saudáveis com função renal normal que receberam Zavicefta 2 g/0,5 g. Os dados deste estudo e dos dois estudos pediátricos de Fase 2 em doentes pediátricos com IcIA e IcVU foram agrupados com dados da FC de adultos (Fase 1 a Fase 3) para atualizar o modelo FC populacional, que foi utilizado para efetuar simulações para avaliar o “target attainment” FC/FD. Os resultados destas simulações demonstraram que os regimes posológicos recomendados para doentes pediátricos com IcIA, IcVU e PAH/PAV, incluindo ajustes de dose para doentes com compromisso renal, resultam em valores de exposição sistémica e de “target attainment” FC/FD semelhantes aos dos adultos com a dose aprovada de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrada ao longo de 2 horas, a cada 8 horas.

Existe experiência limitada para a utilização de ceftazidima com avibactam em grupos pediátricos com idade dos 3 meses a < 6 meses. Os regimes posológicos recomendados baseiam-se em simulações realizados com os modelos FC populacionais finais. As simulações demonstraram que os regimes

posológicos recomendados resultam em exposições comparáveis às de outros grupos etários com “target attainment” FC/FD > 90%. Com base nos dados de ensaios clínicos pediátricos concluídos, com os regimes posológicos recomendados, não se constataram evidências de subexposição ou sobre-exposição em participantes com 3 meses a < 6 meses de idade.

Além disso, existem dados muito limitados em doentes pediátricos dos 3 meses a < 2 anos de idade com compromisso da função renal ( $\text{CLCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), com ausência de dados sobre compromisso renal grave dos ensaios clínicos pediátricos concluídos. Foram utilizados modelos de FC populacional para a ceftazidima e o avibactam para efetuar simulações para doentes com compromisso da função renal.

A farmacocinética da ceftazidima e do avibactam foi avaliada em 45 doentes pediátricos desde o nascimento a menos de 3 meses de idade com suspeita ou confirmação de infecções após doses únicas ou múltiplas de 20 mg/kg de ceftazidima e de 5 mg/kg de avibactam para doentes desde o nascimento aos 28 dias de vida (incluindo recém-nascidos prematuros) ou de 30 mg/kg de ceftazidima e de 7,5 mg/kg de avibactam para doentes desde um mês a menos de 3 meses de idade. As concentrações plasmáticas de ceftazidima e de avibactam foram semelhantes entre todas as coortes etárias. Os dados deste estudo foram utilizados para atualizar o modelo FC populacional anterior e para efetuar simulações para avaliar o “*target attainment*” FC/FD. Estas simulações demonstraram que os regimes posológicos recomendados para recém-nascidos de termo (idade gestacional [IG] ≥ 37 semanas), recém-nascidos pré-termo (IG entre 26 semanas a < 31 semanas e IG entre 31 a < 37 semanas) e lactentes entre 28 dias a < 3 meses de idade resultam em valores de exposição sistémica e “*target attainment*” FC/FD que são semelhantes aos dos adultos com a dose aprovada de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrada ao longo de 2 horas, a cada 8 horas. Não existem dados em lactentes pré-termo com menos de 31 semanas de IG dos ensaios clínicos pediátricos já concluídos e as recomendações de dose neste grupo etário baseiam-se exclusivamente em modelos farmacocinéticos.

#### *Género e raça*

A farmacocinética de ceftazidima/avibactam não é significativamente afetada pelo género ou raça.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Ceftazidima

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a ceftazidima.

#### Avibactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o avibactam.

#### Toxicidade reprodutiva

Foi administrado a coelhos fêmeas grávidas 300 e 1000 mg/kg/dia de avibactam, verificando-se peso fetal médio inferior e atraso na ossificação relacionada com a dose, potencialmente devido à toxicidade materna. Os níveis de exposição plasmática materna e fetal NOAEL (100 mg/kg/dia) indicam margens de segurança moderadas a baixas.

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal ou fertilidade no rato. No rato, após a administração de avibactam durante a gravidez e a lactação, não houve qualquer efeito na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento das crias, no entanto, houve um aumento na incidência da dilatação da pélvis renal e ureteres em menos de 10% das crias com exposição materna superior ou igual a aproximadamente 1,5 vezes a exposição terapêutica humana.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Carbonato de sódio (anidro).

### **6.2 Incompatibilidades**

A compatibilidade de Zavicefta com outros medicamentos não foi estabelecida. Zavicefta não deve ser misturado ou adicionado fisicamente a soluções contendo outros medicamentos.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Pó seco

3 anos.

#### Após reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser imediatamente utilizado.

#### Após diluição

##### *Sacos de perfusão*

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 (concentração de cefazidima de 8 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 12 horas entre 2°C - 8°C, seguida de até 4 horas a menos de 25°C.

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 (concentração de cefazidima > 8 mg/ml a 40 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 4 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a não ser que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder os acima indicados.

##### *Seringas de perfusão*

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 (concentração de cefazidima ≥ 8 mg/ml a 40 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 6 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a não ser que a reconstituição/diluição tenham ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 6 horas a uma temperatura a menos de 25°C.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (Tipo I) de 20 ml fechado com uma rolha de borracha (halobutílica) e selo de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil.

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído com água para injetáveis e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é uma solução amarela pálida e é isenta de partículas.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) é uma associação medicamentosa; cada frasco para injetáveis contém 2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam numa proporção fixa de 4:1. As recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima.

Devem ser utilizadas técnicas de assepsia padronizadas na preparação e administração da solução. As doses podem ser preparadas num saco de perfusão ou numa seringa de perfusão de tamanho apropriado.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a conclusão da preparação da perfusão intravenosa não deve exceder os 30 minutos.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

### Instruções para a preparação de doses para adultos e doentes pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 8-40 mg/ml de ceftazidima. Todos os cálculos devem ser realizados antes de iniciar estes passos.

- **Para os doentes pediátricos dos 3 meses aos 12 meses de idade**, são fornecidos a seguir os passos detalhados para preparar uma concentração de 20 mg/ml (suficiente para a maioria dos casos).
- **Para os doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade**, são fornecidos a seguir os passos detalhados para preparar uma **concentração de 10 mg/ml** (suficiente na maioria dos casos).

#### 1. Preparar a solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima):

- a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
- b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
- c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após o medicamento estar dissolvido** para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).

2. Preparar a **solução final** para perfusão (a concentração final tem de ser de **8-40 mg/ml** de ceftazidima):
  - a. Saco de perfusão: diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída para um saco de perfusão contendo qualquer um dos seguintes: solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou solução de lactato de *Ringer*.
  - b. Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.

Consultar a Tabela 8 a seguir.

**Tabela 8. Preparação de doses de Zavicefta para doentes adultos e pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO**

Dose de Zavicefta (ceftazidima) <sup>1</sup>	Volume a ser retirado do frasco para injetáveis reconstituído	Volume final após diluição no saco de perfusão <sup>2</sup>	Volume final após diluição na seringa de perfusão <sup>3</sup>
2 g	Conteúdo total (aproximadamente 12 ml)	50 ml a 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml a 125 ml	25 ml a 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml a 93 ml	19 ml a 50 ml
Todas as outras doses	Volume (ml) calculado com base na dose necessária:  <b>Dose (mg de ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml de ceftazidima</b>	O volume (ml) vai variar com base no tamanho do saco de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de ceftazidima)	O volume (ml) vai variar com base no tamanho da seringa de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de ceftazidima)

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

<sup>2</sup> Diluir de modo a obter a concentração final de ceftazidima de 8 mg/ml para estabilidade em utilização de até 12 horas entre 2°C-8°C, seguida de até 4 horas a menos de 25°C (ou seja, diluir uma dose de 2 g de ceftazidima em 250 ml, uma dose de 1 g de ceftazidima em 125 ml, uma dose de 0,75 g de ceftazidima em 93 ml, etc.). Todas as outras concentrações de ceftazidima (> 8 mg/ml a 40 mg/ml) têm uma estabilidade em utilização de até 4 horas a menos de 25°C.

<sup>3</sup> Diluir de modo a obter uma concentração final de ceftazidima ≥ 8 mg/ml a 40 mg/ml para uma estabilidade em utilização até 6 horas a menos de 25 °C.

#### Doentes pediátricos dos 3 a 12 meses de idade

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima (suficiente para a maioria dos casos). Podem ser preparadas concentrações alternativas, mas a sua concentração final tem de estar dentro do intervalo de 8-40 mg/ml de ceftazidima.

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima)**:
  - a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
  - b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.

- c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução final** para perfusão com uma concentração final de **20 mg/ml** de ceftazidima:
    - a. Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.
    - b. Consultar as Tabela 9, 10 ou 11 a seguir para confirmar os cálculos. Os valores apresentados são aproximados, uma vez que poderá ser necessário arredondar para a marca de graduação mais próxima de uma seringa de tamanho adequado. Tenha em atenção que as tabelas NÃO incluem todas as doses calculadas possíveis, mas podem ser utilizadas para calcular o volume aproximado para verificar o cálculo.

Tabela 9. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)</b>	<b>Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)</b>
<b>6 meses a 12 meses</b> <b>50 mg/kg de ceftazidima</b>	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
<b>3 meses a &lt; 6 meses</b> <b>40 mg/kg de ceftazidima</b>	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

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

Tabela 10. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma CLCr de 31 a 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)</b>	<b>Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)</b>
<b>6 meses a 12 meses</b> <b>25 mg/kg de ceftazidima</b>	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
	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3

<b>3 meses a &lt; 6 meses</b>	7	140	0,84	6,2
<b>20 mg/kg de ceftazidima</b>	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

Tabela 11. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma CLCr de 16 a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)</b>	<b>Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)</b>
<b>6 meses a 12 meses</b>	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
<b>3 meses a &lt; 6 meses</b>	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

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

#### Doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução *stock* para perfusão com uma concentração final de 10 mg/ml de ceftazidima, adequada para a administração de doses inferiores a 250 mg a doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade. Podem ser preparadas concentrações alternativas, mas a sua concentração final tem de estar dentro do intervalo de 8-40 mg/ml de ceftazidima.

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima):**
  - a) Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
  - b) Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
  - c) Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução stock final** para perfusão com uma concentração final de **10 mg/ml de ceftazidima:**
  - a) Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo 3 ml da solução reconstituída para um saco de perfusão ou seringa contendo 47 ml de solvente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml [5%]) para obter um volume final de 50 ml.
  - b) Misturar muito bem (p. ex., inverter com cuidado o saco para perfusão ou, recorrendo a um conector de seringas, passar com cuidado a solução para a frente e para trás, pelo menos, 5 vezes entre 2 seringas).

- c) Transferir um volume apropriado de solução *stock* de **10 mg/ml** de ceftadizima para uma seringa de perfusão. Consultar a Tabela 12 para obter o volume de solução *stock* que deve ser transferido para a seringa de perfusão para ser administrado. Os valores apresentados são aproximados, uma vez que poderá ser necessário arredondar para a marca de graduação mais próxima de uma seringa de tamanho adequado.

Tenha em atenção que as tabelas NÃO incluem todas as doses calculadas possíveis, mas podem ser utilizadas para calcular o volume aproximado para verificar o cálculo.

Tabela 12. Doses de Zavicefta em doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade utilizando 50 ml de uma solução *stock* de Zavicefta (concentração final de 10 mg/ml de ceftazidima) preparada com 3 ml de solução reconstituída retirados do frasco para injetáveis aos quais se adicionam 47 ml de solvente.

Idade e dose de Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg de ceftazidima)	Volume de solução <i>stock</i> de 10 mg/ml (ceftazidima) a ser administrado (ml)
Lactentes de termo (gestação ≥ 37 semanas) desde > 28 dias a < 3 meses	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
<b>30 mg/kg de ceftazidima</b>	8	240	24
Recém-nascidos de termo (gestação ≥ 37 semanas) desde o nascimento a ≤ 28 dias	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
<b>20 mg/kg de ceftazidima</b>	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

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1109/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de junho de 2016

Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZAVICEFTA 2 g/ 0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão  
ceftazidima/avibactam

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém ceftazidima penta-hidratada equivalente a 2 g de ceftazidima e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Este medicamento contém um elevado teor de sódio (ver folheto informativo para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó para concentrado para solução para perfusão  
10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

Diluir antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1109/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

ZAVICEFTA 2 g/ 0,5 g pó para concentrado

ceftazidima/avibactam

IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

ceftazidima 2 g/avibactam 0,5 g

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zavicefta 2 g/ 0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão ceftazidima/avibactam

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Zavicefta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Zavicefta
3. Como utilizar Zavicefta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zavicefta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Zavicefta e para que é utilizado

##### O que é Zavicefta

Zavicefta é um medicamento antibiótico que contém duas substâncias ativas ceftazidima e avibactam.

- Ceftazidima pertence ao grupo de antibióticos denominados "cefalosporinas". Pode matar muitos tipos de bactérias.
- Avibactam é um "inibidor de beta-lactamases" que ajuda a ceftazidima a matar algumas bactérias que esta sozinha não consegue.

##### Para que é utilizado Zavicefta

Zavicefta é utilizado em adultos e doentes pediátricos desde o nascimento para tratar:

- infecções do estômago e intestino (abdómen)
- infecções da bexiga ou rins denominadas "infecções das vias urinárias"
- infecção dos pulmões chamada "pneumonia"
- infecções causadas por bactérias que outros antibióticos podem não ser capazes de matar

Zavicefta é utilizado em adultos para tratar infecção do sangue associada a infecções do abdómen, trato urinário ou pneumonia.

##### Como funciona Zavicefta

Zavicefta mata determinados tipos de bactérias, que podem causar infecções graves.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Zavicefta

##### Não utilize Zavicefta se:

- tem alergia à ceftazidima, avibactam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem alergia a outros antibióticos com cefalosporinas
- alguma vez teve uma reacção alérgica grave a outros antibióticos pertencentes aos grupos das penicilinas ou dos carbapenemes

Não utilize Zavicefta se alguma das situações acima se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Zavicefta.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Zavicefta se:

- alguma vez teve qualquer reação alérgica (mesmo se apenas uma erupção na pele) a outros antibióticos pertencentes aos grupos das penicilinas ou dos carbapenemes.
- Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidémica tóxica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com ceftazidima. Procure imediatamente assistência médica se notar qualquer um dos sintomas relacionados com as reações cutâneas graves descritas na secção 4.
- tem problemas nos rins - o seu médico poderá administrar-lhe uma dose mais baixa para ter a certeza que não recebe demasiado medicamento. Esta situação poderia causar sintomas como convulsões (ver secção **Se utilizar mais Zavicefta do que deveria**)

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se tem dúvidas), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Zavicefta.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se sofrer de diarreia durante o tratamento.

## **Outras infecções**

Existe uma pequena possibilidade de que possa contrair uma infecção diferente causada por outra bactéria durante ou após o tratamento com Zavicefta. Estas incluem aftas (infecções fúngicas da boca ou área genital).

## **Análises laboratoriais**

Se vai fazer análises, informe o seu médico que está a tomar Zavicefta. Isto porque pode apresentar uma alteração no resultado de um teste chamado "DAGT" ou "*Coombs*". Este teste indica a presença de anticorpos que destroem os glóbulos vermelhos.

Zavicefta pode também afetar os resultados de alguns testes de glucose na urina. Informe o profissional que recolhe a amostra que lhe foi administrado Zavicefta.

## **Outros medicamentos e Zavicefta**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Fale com o seu médico antes de utilizar Zavicefta, se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- um antibiótico chamado cloranfenicol
- um tipo de antibiótico chamado aminoglicosídeo – tal como a gentamicina, tobramicina
- um comprimido diurético chamado furosemida
- um medicamento para a gota chamado probenecida

Informe o seu médico antes de utilizar Zavicefta se alguma das situações acima se aplicar a si.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Zavicefta pode provocar tonturas. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir, utilizar ferramentas ou máquinas.

## **Zavicefta contém sódio**

Este medicamento contém aproximadamente 146 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 7,3% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se precisar de 3 ou mais frascos para injetáveis diariamente durante um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

### **3. Como utilizar Zavicefta**

Zavicefta ser-lhe-á administrado por um médico ou um enfermeiro.

#### **Quanto utilizar**

A dose recomendada para os adultos é um frasco para injetáveis (2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam), a cada 8 horas. A dose para doentes pediátricos desde o nascimento será calculada pelo médico com base no peso e na idade da criança.

Ser-lhe-á administrado por perfusão (“gota-a-gota”) na veia – o que demorará, normalmente, cerca de 2 horas.

A duração do tratamento é usualmente entre 5 a 14 dias, dependendo do tipo de infecção que tem e de como responde ao tratamento.

#### Pessoas com problemas nos rins

Se tem problemas nos rins, o seu médico poderá reduzir a sua dose. Isto porque Zavicefta é eliminado do seu corpo através dos rins.

#### **Se utilizar mais Zavicefta do que deveria**

Zavicefta ser-lhe-á administrado por um médico ou um enfermeiro, portanto é pouco provável que seja administrada a dose errada. No entanto, se tiver efeitos indesejáveis ou pensa ter-lhe sido administrado mais Zavicefta do que deveria, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Se lhe for administrado demasiado Zavicefta, este pode ter um efeito no cérebro e causar convulsões ou coma.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Zavicefta**

Se pensa ter-se esquecido de uma dose, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Informe o seu médico imediatamente se ocorrer algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves - procure imediatamente assistência médica se notar algum dos seguintes sintomas:

- manchas avermelhadas no tronco, sendo que as manchas são máculas em forma de alvo ou circulares, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele e úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas gripais (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).
- erupção cutânea disseminada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a fármacos).
- uma erupção cutânea vermelha, escamosa e disseminada, com inchaços sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Os sintomas aparecem geralmente no início do tratamento (pustulose exantemática generalizada aguda).
- reações alérgicas graves - os sinais incluem inchaço súbito dos lábios, cara, garganta ou língua, uma erupção na pele grave ou outras reações na pele graves, dificuldade em engolir ou respirar

ou uma dor no peito súbita (que pode ser um sinal de síndrome de Kounis). Estas reações podem colocar a vida em risco.

- diarreia que continua a piorar ou que não desaparece, ou fezes com sangue ou muco – isto pode acontecer durante ou após ter terminado o tratamento com Zavicefta. Se isto acontecer, não tome medicamentos que parem ou diminuam o movimento intestinal.

Informe o seu médico imediatamente se ocorrer algum dos efeitos indesejáveis graves acima descritos.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico ou enfermeiro se ocorrer algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

#### **Muito frequentes:** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Alteração no resultado de um teste denominado “DAGT” ou “Coombs”. Este teste indica a presença de anticorpos que destroem os seus glóbulos vermelhos. É possível que isto possa causar anemia (que lhe pode provocar cansaço) e icterícia (amarelecimento da pele e olhos)

#### **Frequentes:** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecções fúngicas, incluindo as da boca e vagina
- alteração no número de alguns tipos de células do sangue (chamadas “eosinófilos” e “trombócitos”) - detetado nas análises ao sangue
- dor de cabeça
- sensação de tonturas
- sentir-se doente (náuseas) ou estar doente (vómitos)
- dor de estômago
- diarreia
- aumento na quantidade de algumas enzimas produzidas pelo fígado - detetado nas análises ao sangue
- erupção na pele com comichão (“urticária”)
- comichão
- vermelhidão, dor ou inchaço no local onde Zavicefta foi administrado na veia
- febre

#### **Pouco frequentes:** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento no número de um tipo de células do sangue (chamadas “linfócitos”) - detetado nas análises ao sangue
- diminuição no número de alguns tipos de células do sangue (chamadas “leucócitos”) - detetado nas análises ao sangue
- formigueiro ou dormência
- mau sabor na boca
- um aumento no nível de algumas substâncias no sangue (chamadas “creatinina” e “ureia”). Estas mostram como estão a funcionar os seus rins.

#### **Muito raros:** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- inchaço numa parte do rim que provoca redução do seu funcionamento normal

#### **Desconhecida:** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- diminuição significativa no tipo de glóbulos brancos utilizados para combater a infecção - detetado nas análises ao sangue
- diminuição no número de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica) - detetado nas análises ao sangue
- reação alérgica grave (ver **Efeitos indesejáveis graves**, acima)
- coloração amarela da parte branca dos olhos ou pele
- início súbito de uma erupção na pele grave ou bolhas ou descamação da pele, eventualmente acompanhada de febre alta ou dor nas articulações [estes podem ser sinais de situações médicas mais graves, como necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, uma condição conhecida como DRESS, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos ou pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)]

- inchaço sob a pele, principalmente lábios e em torno dos olhos

Informe o seu médico ou enfermeiro se ocorrer algum dos efeitos indesejáveis indicados acima.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Zavicefta**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no recipiente. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Zavicefta**

- As substâncias ativas são ceftazidima e avibactam. Cada frasco para injetáveis contém ceftazidima penta-hidratada equivalente a 2 g de ceftazidima e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.
- O outro componente é carbonato de sódio (anidro) (ver secção 2 “Zavicefta contém sódio”).

#### **Qual o aspetto de Zavicefta e conteúdo da embalagem**

Zavicefta é um pó para concentrado para solução para perfusão de cor branca a amarela num frasco para injetáveis. Está disponível em embalagens com 10 frascos para injetáveis.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company

Operations Support Group

Ringaskiddy, County Cork

Irlanda

#### **Fabricante**

ACS Dobfar S.p.A.

Via Alessandro Fleming 2

Verona 37135

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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  
Tel.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija

Tel: + 371 670 35 775

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Importante: Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes da prescrição.

A compatibilidade de Zavicefta com outros medicamentos não foi estabelecida. Zavicefta não deve ser misturado ou adicionado fisicamente a soluções contendo outros medicamentos.

O pó tem de ser reconstituído com água para injetáveis e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é uma solução amarela pálida e é isenta de partículas.

Misturar suavemente para reconstituir e verificar se o conteúdo se dissolveu totalmente. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente em relação a partículas antes da administração.

*Sacos de perfusão*

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 do RCM (concentração de ceftazidima de 8 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 12 horas entre 2°C-8°C, seguida de até 4 horas a menos de 25°C.

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 do RCM (concentração de ceftazidima > 8 mg/ml a 40 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 4 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a não ser que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não podem exceder os acima indicados.

*Seringas de perfusão*

Se a solução intravenosa for preparada com os solventes listados na secção 6.6 do RCM (concentração de ceftazidima  $\geq$  8 mg/ml a 40 mg/ml), a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 6 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a não ser que a reconstituição/diluição tenham ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 6 horas a menos de 25°C.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) é uma associação medicamentosa; cada frasco para injetáveis contém 2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam numa proporção fixa de 4:1. As recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima.

Deverão ser utilizadas técnicas de assepsia padronizadas na preparação e administração da solução. As doses podem ser preparadas num saco de perfusão ou numa seringa de perfusão de tamanho adequado.

A solução resultante deve ser administrada durante 120 minutos.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a conclusão da preparação da perfusão intravenosa não deve exceder os 30 minutos.

Instruções para a preparação de doses para adultos e doentes pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 8-40 mg/ml de ceftazidima. Todos os cálculos devem ser realizados antes de iniciar estes passos.

- **Para doentes pediátricos dos 3 meses aos 12 meses de idade**, são fornecidos a seguir os passos detalhados para preparar uma concentração de 20 mg/ml (suficiente para a maioria dos cenários).
- **Para os doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade**, são fornecidos a seguir os passos detalhados para preparar uma **concentração de 10 mg/ml** (suficiente para a maioria dos casos).

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima)**:
  - a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
  - b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
  - c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução final** para perfusão (a concentração final tem de ser de **8-40 mg/ml** de ceftazidima):
  - a. Saco de perfusão: diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída para um saco de perfusão contendo qualquer um dos seguintes: solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou solução de lactato de Ringer.
  - b. Seringa de perfusão: diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.

Consultar a tabela a seguir.

**Preparação de doses de Zavicefta para doentes adultos e pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO**

Dose de Zavicefta (ceftazidima) <sup>1</sup>	Volume a ser retirado do frasco para injetáveis reconstituído	Volume final após diluição no saco de perfusão <sup>2</sup>	Volume final após diluição na seringa de perfusão <sup>3</sup>
2 g	Conteúdo total (aproximadamente 12 ml)	50 ml a 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml a 125 ml	25 ml a 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml a 93 ml	19 ml a 50 ml

Todas as outras doses	Volume (ml) calculado com base na dose necessária:  <b>Dose (mg de ceftazidima)</b> ÷ 167,3 mg/ml de ceftazidima	O volume (ml) vai variar com base no tamanho do saco de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de ceftazidima)	O volume (ml) vai variar com base no tamanho da seringa de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de ceftazidima)
-----------------------	---	---	--

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

<sup>2</sup> Diluir de modo a obter a concentração final de ceftazidima de 8 mg/ml para estabilidade em utilização de até 12 horas entre 2°C-8°C, seguida de até 4 horas a menos de 25°C (ou seja, diluir uma dose de 2 g de ceftazidima em 250 ml, uma dose de 1 g de ceftazidima em 125 ml, uma dose de 0,75 g de ceftazidima em 93 ml, etc.). Todas as outras concentrações de ceftazidima (> 8 mg/ml a 40 mg/ml) têm uma estabilidade em utilização de até 4 horas a menos de 25°C.

<sup>3</sup> Diluir de modo a obter uma concentração final de ceftazidima ≥ 8 mg/ml a 40 mg/ml para uma estabilidade em utilização até 6 horas a menos de 25 °C.

#### Doentes pediátricos com 3 meses a 12 meses de idade

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima (suficiente para a maioria dos casos). Podem ser preparadas concentrações alternativas, mas a sua concentração final tem de estar dentro do intervalo de 8-40 mg/ml de ceftazidima.

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima)**:
  - a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
  - b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
  - c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna** (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução final** para perfusão com uma concentração final de **20 mg/ml** de ceftazidima:
  - a. Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.
  - b. Consultar as tabelas a seguir para confirmar os cálculos. Os valores apresentados são aproximados, uma vez que poderá ser necessário arredondar para a marca de graduação mais próxima de uma seringa de tamanho adequado. Tenha em atenção que as tabelas NÃO incluem todas as doses calculadas possíveis, mas podem ser utilizadas para calcular o volume aproximado para verificar o cálculo.

Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 meses a 12 meses de idade com uma depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Idade e dose de Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg de ceftazidima)	Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)	Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)
6 meses a 12 meses 50 mg/kg de ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 meses a	4	160	1	7,4

<b>&lt; 6 meses</b>	5	200	1,2	8,8
<b>40 mg/kg de ceftazidima</b>	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

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 meses a 12 meses de idade com uma CLCr de 31 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)</b>	<b>Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)</b>
<b>6 meses a 12 meses</b>	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
<b>3 meses a &lt; 6 meses</b>	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
<b>20 mg/kg de ceftazidima</b>				

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 meses a 12 meses de idade com uma CLCr de 16 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)</b>	<b>Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)</b>
<b>6 meses a 12 meses</b>	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
<b>3 meses a &lt; 6 meses</b>	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
<b>15 mg/kg de ceftazidima</b>				

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.

Doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução *stock* para perfusão com uma concentração final de 10 mg/ml de ceftazidima, apropriada para a administração de doses inferiores a 250 mg a doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade. Podem ser preparadas concentrações alternativas, mas a sua concentração final tem de estar dentro do intervalo de 8-40 mg/ml de ceftazidima.

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima):**
    - a) Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
    - b) Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
    - c) Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
  2. Preparar a **solução stock final** para perfusão com uma concentração final de **10 mg/ml** de ceftazidima:
    - a) Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo 3 ml da solução reconstituída para um saco de perfusão ou seringa contendo 47 ml de solvente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml [5%]) para obter um volume final de 50 ml.
    - b) Misturar muito bem (p. ex., inverter com cuidado o saco para perfusão ou, recorrendo a um conector de seringas, passar com cuidado a solução para a frente e para trás, pelo menos, 5 vezes entre 2 seringas).
    - c) Transferir um volume apropriado de solução *stock* de **10 mg/ml** de ceftazidima para uma seringa de perfusão. Consultar a tabela a seguir para obter o volume de solução *stock* que deve ser transferido para a seringa de perfusão para ser administrado. Os valores apresentados são aproximados, uma vez que poderá ser necessário arredondar para a marca de graduação mais próxima de uma seringa de tamanho adequado.
- Tenha em atenção que as tabelas NÃO incluem todas as doses calculadas possíveis, mas podem ser utilizadas para calcular o volume aproximado para verificar o cálculo.

Doses de Zavicefta em doentes pediátricos desde o nascimento (incluindo pré-termo) a < 3 meses de idade utilizando 50 ml de uma solução *stock* de Zavicefta (concentração final de 10 mg/ml de ceftazidima) preparada com 3 ml de solução reconstituída retirados do frasco para injetáveis aos quais se adicionam 47 ml de solvente.

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução stock de 10 mg/ml (ceftazidima) a ser administrado (ml)</b>
Lactentes de termo (gestação ≥ 37 semanas) desde > 28 dias a < 3 meses OU Lactentes pré-termo desde > 44 semanas a < 53 semanas de IPM	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
<b>30 mg/kg de ceftazidima</b>	8	240	24
Recém- nascidos de termo (gestação	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4

<b>Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg de ceftazidima)</b>	<b>Volume de solução stock de 10 mg/ml (ceftazidima) a ser administrado (ml)</b>
$\geq 37$ semanas) desde o nascimento a $\leq 28$ dias  OU  Recém-nascidos pré-termo desde 26 a $\leq 44$ semanas de IPM  <b>20 mg/kg de ceftazidima</b>	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

<sup>1</sup> Baseada apenas no componente ceftazidima.