

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zavicefta 2 g/0,5 g prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje pentahydrát ceftazidímu, čo zodpovedá 2 g ceftazidímu a sodnú soľ avibaktámu, čo zodpovedá 0,5 g avibaktámu.

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 167,3 mg ceftazidímu a 41,8 mg avibaktámu (pozri časť 6.6).

Pomocná látka so známym účinkom:

Zavicefta obsahuje približne 146 mg sodíka v každej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu (prášok na prípravu koncentrátu).

Biely až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zavicefta je indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom od narodenia na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikovaná intraabdominálna infekcia (complicated intra-abdominal infection, cIAI);
- komplikovaná infekcia močových ciest (complicated urinary tract infection, cUTI), vrátane pyelonefritídy;
- pneumónia získaná v nemocnici (hospital-acquired pneumonia, HAP), vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc (ventilator associated pneumonia, VAP).

Liečba dospelých pacientov s bakterémiou, ku ktorej dochádza v spojitosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo pri ktorej je podozrenie, že je spojená s akoukoľvek z vyššie uvedených infekcií.

Zavicefta je tiež indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom od narodenia s obmedzenými možnosťami liečby na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy všeobecné zásady správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa Zavicefta používala na liečbu infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u dospelých a pediatrických pacientov od narodenia s obmedzenými možnosťami liečby len po konzultácii s lekárom s primeranými skúsenosťami v liečbe infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dávkovanie u dospelých s klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min

Tabuľka 1 ukazuje odporúčanú intravenóznú dávku pre dospelých s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka pre dospelých s odhadovaným (CrCl) > 50 ml/min¹

Typ infekcie	Dávka ceftazidím/avibaktám	Frekvencia	Trvanie podávania infúzie	Trvanie liečby
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	každých 8 hodín	2 hodiny	5 – 14 dní
cUTI, vrátane pyelonefritídy ³	2 g/0,5 g	každých 8 hodín	2 hodiny	5 – 10 dní ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	každých 8 hodín	2 hodiny	7 – 14 dní
Bakterémia spojená s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo pri ktorej je podozrenie, že je spojená s akoukoľvek z vyššie uvedených infekcií	2 g/0,5 g	každých 8 hodín	2 hodiny	Trvanie liečby má závisieť od miesta infekcie.
Infekcie spôsobené aeróbnymi gramnegatívnymi organizmami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby ^{2,3}	2 g/0,5 g	každých 8 hodín	2 hodiny	Má sa riadiť závažnosťou infekcie, patogénom (patogénmi) a klinickým a bakteriologickým zlepšením u pacienta ⁵

¹ CrCl odhadovaný pomocou Cockcroftovej-Gaultovej rovnice.

² Ak sa potvrdí alebo predpokladá, že k infekčnému procesu prispievajú anaeróbne patogény, má sa použiť v kombinácii s metronidazolom.

³ Ak sa potvrdí alebo predpokladá, že k infekčnému procesu prispievajú grampozitívne patogény, má sa použiť v kombinácii s antibiotikom účinným voči grampozitívnym patogénom.

⁴ Celkové trvanie liečby môže zahŕňať intravenózne podávanie Zavicefty nasledované vhodnou perorálnou liečbou.

⁵ K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s použitím Zavicefty viac ako 14 dní.

Dávkovanie u pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabuľka 2 uvádza odporúčané intravenózne dávky pre pediatrických pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m² (pozri časti 4.4 a 5.1).

Tabuľka 2: Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov od 3 mesiacov s odhadovaným CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Typ infekcie	Veková skupina ⁸	Dávka ceftazidímu/avibaktámu ⁷	Frekvencia	Trvanie podávani a infúzie	Trvanie liečby
cIAI ^{2,3} ALEBO cUTI vrátane pyelonefritídy ³ ALEBO HAP/VAP ³ ALEBO Infekcie spôsobené aeróbnymi gram-negatívnymi organizmami u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (LTO) ^{2,3}	6 mesiacov až < 18 rokov	50 mg/kg/12,5 mg/kg maximálne do 2 g/0,5 g	Každých 8 hodín	2 hodiny	cIAI: 5 – 14 dní cUTI ⁴ : 5 – 14 dní HAP/VAP: 7 – 14 dní
	3 mesiace až < 6 mesiacov ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Každých 8 hodín	2 hodiny	LTO: v závislosti od závažnosti infekcie, patogénu (patogénov) a klinického a bakteriologického vývoja u pacienta ⁵

¹ CrCl odhadovaný použitím Schwartzovho vedľajšieho vzorca.

² Na použitie v kombinácii s metronidazolom, keď je známe alebo je podozrenie, že na infekčnom procese sa podieľajú anaeróbne patogény.

³ Na použitie v kombinácii s antibiotikom pôsobiacim proti grampozitívnym patogénom, keď je známe alebo je podozrenie, že takéto patogény sa podieľajú na infekčnom procese.

⁴ Uvedené celkové trvanie liečby môže zahŕňať intravenózne podanie Zavicefty, nasledované vhodnou perorálnou liečbou.

⁵ Skúsenosti s používaním Zavicefty po dobu dlhšiu ako 14 dní sú veľmi obmedzené.

⁶ Skúsenosti s používaním Zavicefty u pediatrických pacientov od 3 mesiacov do < 6 mesiacov sú obmedzené (pozri časť 5.2).

⁷ Ceftazidím/avibaktám je kombinovaný liek s fixným pomerom 4 : 1 a odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke (pozri časť 6.6).

⁸ Pediatrickí pacienti sledovaní vo veku od 3 do 12 mesiacov boli narodení v termíne (≥ 37. gestačný týždeň).

Tabuľka 3: Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku menej ako 3 mesiace⁹

Typ infekcie	Veková skupina		Dávka ceftazidímu/avibaktámu ⁵	Frekvencia	Trvanie podávan ia infúzie	Trvanie liečby
cIAI ^{1,2} ALEBO cUTI vrátane pyelonefritídy ² ALEBO HAP/VAP ² ALEBO Infekcie spôsobené aeróbnymi gramnegatív- nymi organizmami u pacientov s obmedzeným i možnosťami liečby (LTO) ^{1,2}	Narodení v termíne a dojčatá	> 28 dní až < 3 mesiacov	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Každých 8 hodín	2 hodiny	cIAI: 5 – 14 dní cUTI ³ : 5 – 14 dní HAP/VAP: 7 – 14 dní
		Narodenie až ≤ 28 dní	20 mg/kg/5 mg/kg			
	Predčasne narodení a dojčatá ⁶	> 44 týždňov až < 53 týždňov PMA ⁷	30 mg/kg/7,5 mg/kg	Každých 8 hodín	2 hodiny	LTO: Riadi sa závažnosťou u infekcie, patogénom (patogénmi) a klinickou a bakteriolo- gickou progresiou pacienta ⁴
		31 až ≤ 44 týždňov PMA ⁷	20 mg/kg/5 mg/kg			
		26 až < 31 týždňov PMA ^{7,8}	20 mg/kg/5 mg/kg	Každých 12 hodín	2 hodiny	

¹ Na použitie v kombinácii s metronidazolom, keď je známe alebo je podozrenie, že na infekčnom procese sa podieľajú anaeróbne patogény.

² Na použitie v kombinácii s antibakteriálnou látkou pôsobiacim proti grampozitívnym patogénom, keď je známe alebo je podozrenie, že takéto patogény sa podieľajú na infekčnom procese.

³ Uvedené celkové trvanie liečby môže zahŕňať intravenózne podanie Zavicefty, nasledované vhodnou perorálnou liečbou.

⁴ Skúsenosti s používaním Zavicefty po dobu dlhšiu ako 14 dní sú veľmi obmedzené.

⁵ Ceftazidím/avibaktám je kombinovaný liek s fixným pomerom 4 : 1 a odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke (pozri časť 6.6).

⁶ Predčasné narodenie je definované ako narodenie v < 37. gestačnom týždni.

⁷ Postmenštruačný vek.

⁸ Odporúčané dávkovanie pre pacientov vo veku od 26. do < 31. týždňa PMA je založené len na farmakokinetickom modelovaní (pozri časť 5.2).

⁹ Pacienti so sérovým kreatinínom na hornej hranici alebo pod hornou hranicou normálu pre daný vek.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je požadovaná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Tabuľka 4 uvádza odporúčané úpravy dávky pre dospelých s odhadovaným CrCl ≤ 50 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Dávkovanie u dospelých s CrCl ≤ 50 ml/min

Tabuľka 4: Odporúčaná dávka u dospelých s odhadovaným CrCl¹ < 50 ml/min

Veková skupina	Odhadovaný CrCl (ml/min)	Dávka ceftazidímu/avibaktámu ^{2,4}	Frekvencia	Trvanie podávania infúzie
Dospelí	31 – 50	1 g/0,25 g	každých 8 hodín	2 hodiny
	16 – 30	0,75 g/0,1875 g	každých 12 hodín	
	6 – 15		každých 24 hodín	
	Terminálne štádium ochorenia obličiek vrátane pacientov na hemodialýze ³		každých 48 hodín	

¹ CrCl odhadovaný pomocou Cockcroftovej-Gaultovej rovnice.

² Odporúčania na dávku sú založené na farmakokinetickom modelovaní (pozri časť 5.2).

³ Ceftazidím a avibaktám je možné odstrániť hemodialýzou (pozri časti 4.9 a 5.2). Dávka Zavicefty v dňoch hemodialýzy sa má podať po skončení hemodialýzy.

⁴ Ceftazidím/avibaktám je kombinovaný liek s fixným pomerom 4 : 1 a odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke (pozri časť 6.6).

Tabuľka 5 a tabuľka 6 uvádzajú odporúčané úpravy dávky pre pediatrických pacientov s odhadovaným CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² podľa rôznych vekových skupín (pozri časti 4.4 a 5.2).

Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabuľka 5: Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do < 18 rokov s odhadovaným CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Veková skupina	Odhadovaný CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dávka ceftazidímu/avibaktámu ^{2,4}	Frekvencia	Trvanie podávania infúzie
Pediatrickí pacienti vo veku 2 roky až < 18 rokov	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg maximálne do 1 g/0,25 g	Každých 8 hodín	2 hodiny
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg maximálne do 0,75 g/0,1875 g	Každých 12 hodín	
	6-15		Každých 24 hodín	
	Terminálne štádium ochorenia obličiek vrátane pacientov na hemodialýze ³		Každých 48 hodín	

¹ CrCl odhadnuté použitím Schwartzovho vedľajšieho vzorca.

² Odporúčané dávky sú založené na farmakokinetickom modelovaní (pozri časť 5.2).

³ Ceftazidím a avibaktám sa odstraňujú hemodialýzou (pozri časti 4.9 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má dávka Zavicefty podávať po skončení hemodialýzy.

⁴ Ceftazidím/avibaktám je kombinovaný liek s fixným pomerom 4 : 1 a odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke (pozri časť 6.6).

*Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 2 rokov
s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²*

Tabuľka 6: Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 2 rokov s odhadovaným CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Veková skupina ⁴	Odhadovaný CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dávka ceftazidímu /avibaktámu ^{2,3}	Frekvencia	Trvanie podávania infúzie
6 mesiacov až < 2 roky	31 až 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	Každých 8 hodín	2 hodiny
3 až < 6 mesiacov		20 mg/kg/ mg/5kg	Každých 8 hodín	
6 mesiacov až < 2 roky	16 až 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Každých 12 hodín	
3 až < 6 mesiacov		15 mg/kg/3,75 mg/kg	Každých 12 hodín	

¹ Vypočítané použitím Schwartzovho vedľajšieho vzorca.

² Odporúčané dávky sú založené na farmakokinetickom modelovaní (pozri časť 5.2).

³ Ceftazidím/avibaktám je kombinovaný liek s fixným pomerom 4 : 1 a odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke (pozri časť 6.6).

⁴ Pediatrickí pacienti sledovaní vo veku od 3 do 12 mesiacov boli narodení v termíne (≥ 37. gestačný týždeň).

Na odporúčanie dávkovacieho režimu pre pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 2 roky, ktorí majú CrCl < 16 ml/min/1,73 m², nie sú k dispozícii dostatočné informácie.

Informácie na odporúčanie dávkovacieho režimu pre pediatrických pacientov od narodenia do veku 3 mesiacov s prejavmi poruchy funkcie obličiek nie sú dostatočné.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je požadovaná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zavicefta sa podáva intravenóznou infúziou vo vhodnom objeme infúzie počas 120 minút (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na ktorékoľvek cefalosporínové antibiotikum.

Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, ťažká kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ β -laktámového antibiotika (napr. penicilíny, monobaktámy alebo karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Môže dôjsť k závažným a príležitostne fatálnym reakciám z precitlivosti (pozri časti 4.3 a 4.8). V prípade reakcií z precitlivosti sa liečba Zaviceftou musí okamžite ukončiť a musia sa vykonať primerané pohotovostné opatrenia.

Zaznamenali sa prípady hypersenzitívnych reakcií, ktoré sa rozvinuli do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny artériospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Pred začiatkom liečby sa má stanoviť, či má pacient anamnézu závažných reakcií z precitlivosti na ceftazidím, na iné cefalosporíny alebo na ktorýkoľvek iný typ β -laktámového antibiotika. Pri podávaní ceftazidímu/avibaktámu pacientom s nezávažnou precitlivosťou na penicilíny, monobaktámy alebo karbapenémy v anamnéze je potrebná opatrnosť.

V súvislosti s liečbou ceftazidímom boli s neznámou frekvenciou hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8).

Pacienti musia byť poučení o prejavoch a príznakoch a musia sa u nich pozorne sledovať prípadné kožné reakcie.

Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba Zaviceftou sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta pri užívaní ceftazidímu vyvinula závažná reakcia, ako napr. SJS, TEN, DRESS alebo AGEP, liečba Zaviceftou sa u tohto pacienta nesmie nikdy znova začať.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

Pri ceftazidíme/avibaktáme bola hlásená hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*, ktorej závažnosť môže siahať od miernej až po život ohrozujúcu. Táto diagnóza sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie hnačka v priebehu alebo po podaní Zavicefty (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby Zaviceftou a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Nesmú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

Porucha funkcie obličiek

Ceftazidím a avibaktám sa eliminujú obličkami, dávku je preto potrebné znížiť podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Pri ceftazidíme sa príležitostne hlásili neurologické následky zahŕňajúce tras, myoklonus, nekonvulzívny status epilepticus, konvulzie, encefalopatiu a kómu, keď dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek nebola znížená.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pozorné sledovanie odhadovaného klírensu kreatinínu. U niektorých pacientov, predovšetkým v skorej fáze liečby infekcie, sa klírens kreatinínu odhadovaný na základe kreatinínu v sére môže rýchlo meniť.

Nefrotoxicita

Súbežná liečba vysokými dávkami cefalosporínov a nefrotoxicými liekmi, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid), môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek.

Sérokonverzia pri priamom antiglobulínovom teste (direct antiglobulin test, DAGT alebo Coombsov test) a možné riziko hemolytickej anémie

Použitie ceftazidímu/avibaktámu môže spôsobiť pozitívny výsledok priameho antiglobulínového testu (DAGT alebo Coombsov test), ktorý môže interferovať s krížovou skúškou krvi a/alebo môže spôsobiť imunitnú hemolytickú anémiu navodenú liečivom (pozri časť 4.8). Zatiaľ čo výskyt sérokonverzie pri DAGT u pacientov dostávajúcich Zaviceftu bol v klinických štúdiách veľmi častý (odhadovaný rozsah sérokonverzie bola počas štúdie fáza 3 od 3,2% do 20,8 % u pacientov s negatívnym výsledkom Coombsovho testu na začiatku a aspoň jedného následného testu), u pacientov s pozitívnym výsledkom DAGT počas liečby nedošlo k žiadnym prejavom hemolýzy. Možnosť, že by sa však hemolytická anémia mohla objaviť v spojení s liečbou Zaviceftou, nemožno vylúčiť. Pacienti, u ktorých sa v priebehu alebo po liečbe Zaviceftou objaví anémia, sa majú vyšetriť na túto možnosť.

Obmedzenia klinických údajov

Štúdie klinickej účinnosti a bezpečnosti Zavicefty sa uskutočnili iba v cIAI a cUTI a HAP (vrátane VAP).

Komplikované intraabdominálne infekcie u dospelých

V dvoch štúdiách u pacientov s cIAI bola najčastejšou diagnózou apendikálna perforácia alebo periapendikálny absces. Na začiatku liečby malo približne 87 % pacientov skóre podľa škály APACHE II ≤ 10 a 4 % malo východiskovú bakteriémiu. V skupine pacientov, ktorí dostávali Zaviceftu a metronidazol bolo 2,1 % úmrtí (18/857) a u pacientov, ktorí dostávali meropeném 1,4 % (12/863).

V podskupine so vstupnou hodnotou CrCl 30 až 50 ml/min bol u pacientov, ktorí dostávali Zaviceftu a metronidazol podiel úmrtia 16,7 % (9/54) a u pacientov s meropenémom 6,8 % (4/59). Pacientom s CrCl 30 až 50 ml/min bola podávaná nižšia dávka Zavicefty v porovnaní s dávkou, ktorá je teraz doporučená v tejto podskupine pacientov.

Komplikované infekcie močového traktu u dospelých

V dvoch štúdiách u pacientov s cUTI bolo zahrnutých 381/1091 (34,9 %) pacientov s cUTI bez pyelonefritídy, zatiaľ čo 710 (65,1 %) bolo zahrnutých s akútnou pyelonefritídou (mMITT populácia). Celkovo 81 pacientov s cUTI (7,4 %) malo bakteriémiu pri vstupe do štúdie.

Pneumónia získaná v nemocnici (vrátane pneumónie spojennej s mechanickou ventiláciou) u dospelých

V jednej štúdii u pacientov s nozokomiálnou pneumóniou 280/808 (34,7 %) malo VAP a 40/808 (5 %) malo bakteriémiu pri vstupe do štúdie.

Pacienti s obmedzenými možnosťami liečby

Použitie ceftazidímu/avibaktámu na liečbu pacientov s infekciami spôsobenými gramnegatívnymi aeróbnymi patogénmi, ktorí majú obmedzené možnosti liečby, je založené na skúsenostiach so samotným ceftazidímom a na analýze farmakokineticko/farmakodynamického vzťahu pre ceftazidímu/avibaktám (pozri časť 5.1).

Spektrum účinnosti ceftazidímu/avibaktámu

Ceftazidím má slabý účinok alebo nemá žiadny účinok voči väčšine grampozitívnych organizmov a anaeróbov (pozri časti 4.2 a 5.1). Ak sa potvrdí alebo predpokladá, že k infekčnému procesu prispievajú tieto patogény, majú sa použiť ďalšie antibiotiká.

Inhibičné spektrum avibaktámu zahŕňa mnoho enzýmov, ktoré inaktivujú ceftazidím, vrátane β -laktamáz triedy A a β -laktamáz triedy C podľa Amblera. Avibaktám neinhibuje enzýmy triedy B (metalo- β -laktamázy) a nie je schopný inhibovať mnoho enzýmov triedy D (pozri časť 5.1).

Necitlivé organizmy

Dlhodobé používanie môže viesť k premnoženiu necitlivých organizmov (napr. enterokokov, húb), ktoré si môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

Interferencia s laboratórnymi testami

Ceftazidím môže interferovať s metódami založenými na redukcii medi (Benediktov alebo Fehlingov roztok, tablety Clinitest) na detekciu glykozúrie vedúcej k falošne pozitívnemu výsledku. Ceftazidím neinterferuje s enzymatickými testami na glykozúriu.

Diéta s kontrolovaným obsahom sodíka

Tento liek obsahuje približne 146 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 7,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku je ekvivalentná 22 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Zavicefta sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Má sa to vziať do úvahy pri podávaní Zavicefty pacientom na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Zaviceftu možno zriediť pomocou roztokov s obsahom sodíka (pozri časť 6.6) a je potrebné to vziať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa podávajú pacientovi.

Pediatrická populácia

Existuje potenciálne riziko predávkovania, najmä u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 12 mesiacov. Pri výpočte objemu podávanej dávky je potrebné postupovať opatrne (pozri časti 4.9 a 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Avibaktám je *in vitro* substrátom transportérov OAT1 a OAT3, čo môže prispieť k aktívnemu vychytávaniu avibaktámu z krvného kompartmentu a preto postihuje jeho exkréciu. Probenecid (silný inhibítor OAT) inhibuje toto vychytávanie *in vitro* o 56 % až 70 % a preto existuje možnosť ovplyvnenia eliminácie avibaktámu. Vzhľadom na to, že sa neuskutočnila klinická interakčná štúdia avibaktámu a probenecidu, súbežné podávanie avibaktámu s probenecidom sa neodporúča.

Avibaktám nepreukázal žiadnu významnú inhibíciu enzýmov cytochrómu P450 *in vitro*. Pri klinicky relevantných koncentráciách nepreukázali avibaktám a ceftazidím žiadnu indukciu cytochrómu P450 *in vitro*. Avibaktám a ceftazidím v klinicky relevantnom rozsahu expozícií neinhibujú hlavné renálne alebo hepatálne transportéry, interakčný potenciál prostredníctvom týchto mechanizmov je preto považovaný za nízky.

Klinické údaje preukázali, že medzi ceftazidímom a avibaktámom, a medzi ceftazidím/avibaktám a metronidazolom nedochádza k žiadnej interakcii.

Iné typy interakcie

Súbežná liečba vysokými dávkami cefalosporínov a nefrotoxickejšími liekmi, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid), môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Chloramfenikol pôsobí antagonisticky voči ceftazidímu a iným cefalosporínom *in vitro*. Klinický význam tohto zistenia nie je známy, pre možnosť antagonizmu *in vivo* sa však má tejto kombinácii liečiv zabrániť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách s ceftazidímom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Štúdie na zvieratách s avibaktámom preukázali reprodukčnú toxicitu bez dôkazu teratogénnych účinkov (pozri časť 5.3).

Ceftazidím/avibaktám sa má používať počas gravidity iba v prípade, že možný prínos preváži možné riziko.

Dojčenie

Ceftazidím sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa avibaktám vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ceftazidímom/avibaktámom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky ceftazidímu/avibaktámu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. K dispozícii nie sú žiadne údaje o štúdiách na zvieratách s ceftazidímom. Štúdie na zvieratách s avibaktámom nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po podaní Zavicefty sa môžu objaviť nežiaduce účinky (napr. závrat), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Zaviceftou bolo liečených 2 024 dospelých v siedmych klinických skúšaníach fázy 2 a fázy 3. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u $\geq 5\%$ pacientov liečených Zaviceftou bol pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu, nauzea a hnačka. Nauzea a hnačka zvyčajne mali miernu alebo strednú intenzitu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili pri samotnom ceftazidíme a/alebo boli identifikované počas skúšaní fázy 2 a fázy 3 so Zaviceftou. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánového systému. Kategórie frekvencie sú odvodené od nežiaducich reakcií a/alebo potenciálne klinicky významných laboratórnych abnormalít a sú definované podľa nasledujúceho pravidla:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 7: Frekvencia nežiaducich reakcií podľa triedy orgánového systému

Trieda orgánového systému	veľmi časté	časté	menej časté	veľmi zriedkavé	neznáme
Infekcie a nákazy		kandidóza (vrátane vulvovaginálnej kandidózy a orálnej kandidózy)	kolitída vyvolaná <i>Clostridioides difficile</i> Pseudomembranózna kolitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému	pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu	eozinofília trombocytóza trombocytopénia	neutropénia leukopénia lymfocytóza		agranulocytóza hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závrät	parestézia		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Kounisov syndróm ^{a,*}
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka abdominálna bolesť nauzea vracanie	dysgeúzia		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená alanínaminotransferáza zvýšená aspartátaminotransferáza zvýšená alkalická fosfatáza v krvi zvýšená gamaglutamyltransferáza zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi			žltáčka

Trieda orgánového systému	veľmi časté	časté	menej časté	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		makulo-papulárna vyrážka urtikária pruritus			toxická epidermálna nekrolýza Stevensov- Johnsonov syndróm multiformný erytém angioedém lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)*
Poruchy obličiek a močových ciest			zvýšený kreatinín v krvi zvýšená močovina v krvi akútne poškodenie obličiek	tubulointerst iciálna nefritída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		trombóza v mieste podania infúzie flebitída v mieste podania infúzie pyrexia			

* Nežiaduca reakcia zaznamenaná po uvedení lieku na trh

^a Akútny koronárny syndróm v spojení s alergickou reakciou.

Pediatrická populácia

Od narodenia do veku menej ako 3 mesiacov

Hodnotenie bezpečnosti u novorodencov a dojčiat vo veku menej ako 3 mesiacov je založené na údajoch o bezpečnosti z jedného klinického skúšania, v ktorom 46 pacientov (od narodenia do veku menej ako 3 mesiacov) dostávalo Zaviceftu. Celkovo boli nežiaduce reakcie hlásené u týchto 46 pediatrických pacientov konzistentné so známym bezpečnostným profilom Zavicefty v starších populáciách (tzn. u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov a u dospelých).

Vo veku 3 mesiacov a staršie

Vyhodnocovanie bezpečnosti u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov a starších je založené na bezpečnostných údajoch z dvoch skúšaní, v ktorých 61 pacientov s cIAI (vo veku od 3 rokov do menej ako 18 rokov) a 67 pacientov s cUTI (vo veku od 3 mesiacov do menej ako 18 rokov) dostávalo Zaviceftu. Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto 128 pediatrických pacientov podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný v dospeljej populácii s cIAI a cUTI.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie ceftazidímom/avibaktámom môže viesť k neurologickým následkom, vrátane encefalopatie, konvulzií a kómy, kvôli ceftazidímovej zložke.

Hladiny ceftazidímu v sére možno znížiť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou. Počas 4-hodinovej hemodialýzy sa odstránilo 55 % dávky avibaktámu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné betalaktámové antibiotiká, cefalosporíny tretej generácie, ATC kód: J01DD52

Mechanizmus účinku

Ceftazidím inhibuje syntézu peptidoglykánu bakteriálnej bunkovej steny väzbou na penicilín viažuce proteíny (penicillin binding proteins, PBP), čo vedie k lýze a smrti bakteriálnej bunky. Avibaktám je non β -laktámový inhibitor β -laktamáz, ktorého účinok spočíva v tvorbe kovalentného aduktu s enzýmom, ktorý je stabilný voči hydrolýze. Inhibuje β -laktamázy triedy A aj triedy C podľa Amblera a niektoré enzýmy triedy D, vrátane β -laktamáz s rozšíreným spektrom (extended-spectrum β -lactamases, ESBL), karbapenemáz KPC a OXA-48 a enzýmov AmpC. Avibaktám neinhibuje enzýmy triedy B (metalo- β -laktamázy) a nie je schopný inhibovať mnoho enzýmov triedy D.

Rezistencia

Mechanismy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli potenciálne ovplyvniť ceftazidím-avibaktám zahŕňajú mutáciu alebo získanie PBP, zníženie permeability vonkajšej membrány pre ktorékoľvek z liečiv, aktívny eflux ktoréhokoľvek z liečiv, enzýmov β -laktamáz refraktérnych voči avibaktámu a schopných hydrolyzovať ceftazidím.

Antibakteriálna aktivita v kombinácii s inými antibiotikami

Nepreukázala sa žiadna synergia alebo antagonizmus v štúdiách kombinácie liečiv *in vitro* s ceftazidímom/avibaktámom a metronidazolom, tobramycínom, levofloxacínom, vankomycínom, linezolidom, kolistínom a tigecyklínom.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Minimálne inhibičné koncentrácie (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST; European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sa pre ceftazidím/avibaktám dajú nájsť na nasledovnej internetovej stránke:

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že antimikrobiálna aktivita ceftazidímu voči špecifickým patogénom najlepšie koreluje s percentom času, kedy koncentrácia voľného liečiva počas intervalu dávky presiahne minimálnu inhibičnú koncentráciu ceftazidímu/avibaktámu ($\% fT > MIC$ ceftazidímu-avibaktámu). FK-FD index pre avibaktám je percento času, kedy koncentrácia voľného liečiva počas intervalu dávky presiahne prahovú koncentráciu ($\% fT > C_T$).

Klinická účinnosť proti špecifickým patogénom

V klinických štúdiách sa preukázala účinnosť proti nasledovným patogénom, ktoré boli citlivé na ceftazidím/avibaktám *in vitro*.

Komplikované intraabdominálne infekcie

Gramnegatívne mikroorganizmy

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

Komplikované infekcie močových ciest

Gramnegatívne mikroorganizmy

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

Pneumónia získaná v nemocnici vrátane pneumónie spojenej s mechanickou ventiláciou pľúc

Gramnegatívne mikroorganizmy

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

Klinická účinnosť sa nestanovila proti nasledujúcim patogénom relevantným v prípade schválených indikácií, hoci štúdie *in vitro* naznačujú, že by mohli byť citlivé na ceftazidím/avibaktám v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie.

Gramnegatívne mikroorganizmy

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

Údaje *in vitro* naznačujú, že nasledujúce druhy nie sú citlivé na ceftazidím/avibaktám.

- *Staphylococcus aureus* (metecilín-citlivý a metecilín-rezistentný)
- anaeróby
- druhy *Enterococcus*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- druhy *Acinetobacter*

Pediatrická populácia

Od narodenia do veku menej ako 3 mesiacov

Zavicefta sa hodnotila u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 3 mesiacov v nezaslepenej, nerandomizovanej klinickej štúdii fázy 2a s 2 časťami (časť A a časť B) u pacientov s podozrením na infekcie alebo s potvrdenými infekciami spôsobenými gramnegatívnymi patogénmi. Časť A používala jednu dávku na vyhodnotenie farmakokinetického (FK) profilu (primárny cieľ) a na hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti (sekundárny cieľ) ceftazidímu/avibaktámu. Časť B používala viaceré dávky na hodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti (primárny cieľ), zatiaľ čo FK profil a účinnosť boli sekundárne ciele. Účinnosť bol len deskriptívny koncový ukazovateľ. Miera klinického vyliečenia alebo miera klinického zlepšenia v časti B bola 81,0 % (17/21) pri TOC (ITT), respektíve 75,0 % (12/16) pri TOC (modifikované-ITT). Mikrobiologická eradikácia alebo predpokladaná miera eradikácie pri TOC (micro-ITT) bola 80 % (8/10).

Vo veku 3 mesiacov a staršie

Zavicefta sa vyhodnocovala u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 18 rokov v dvoch jednostranne zaslepených, randomizovaných porovnávacích klinických štúdiách 2. fázy, jednej u pacientov s cIAI a jednej u pacientov s cUTI. Primárnym cieľom každej štúdie bolo vyhodnocovanie bezpečnosti a znášanlivosti ceftazidím-avibaktámu (+/- metronidazol). Sekundárne ciele zahŕňali vyhodnocovanie farmakokinetiky a účinnosti, pričom účinnosť bola deskriptívnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách. U pediatrických pacientov s cIAI bola miera klinického vyliečenia pri TOC (ITT) 91,8 % (56/61) pre Zaviceftu v porovnaní s 95,5 % (21/22) pre meropeném. U pediatrických pacientov s cUTI bola miera mikrobiologickej eradikácie pri TOC (mikro-ITT) 79,6 % (43/54) pre Zaviceftu v porovnaní so 60,9 % (14/23) pre cefepím.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Väzba ceftazidímu aj avibaktámu na ľudské proteíny je približne 10 % a 8 %, v uvedenom poradí. Po viacnásobných dávkach 2 g/0,5 g ceftazidímu/avibaktámu podaných infúzne zdravým dospelým v priebehu 2 hodín každých 8 hodín boli distribučné objemy ceftazidímu a avibaktámu v rovnovážnom stave približne 17 l a 22 l, v uvedenom poradí. Ceftazidím aj avibaktám prenikajú do tekutiny epitelálnej výstelky (epithelial lining fluid, ELF) bronchov v rovnakom rozsahu s koncentráciami približne 30 % koncentrácií v plazme. Profily koncentrácia-čas pre ELF a plazmu sú podobné.

Prienik ceftazidímu neporušenou hematoencefalickou bariérou je slabý. Pri zápale meningov sa v CSF dosiahnu koncentrácie ceftazidímu v hodnote 4 až 20 mg/l alebo vyššie. Prienik avibaktámu hematoencefalickou bariérou sa klinicky neskúmal; u králikov so zápalom meningov však expozície ceftazidímu a avibaktámu v CSF boli 43 % a 38 % plazmatickej AUC, v uvedenom poradí. Ceftazidím ľahko prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Ceftazidím nie je metabolizovaný. V preparátoch ľudskej pečene (mikrozómy a hepatocyty) sa nepozoroval žiadny metabolizmus avibaktámu. Po podaní [¹⁴C]-avibaktámu bol hlavnou zložkou súvisiacou s liečivom v ľudskej plazme a moči nezmenený avibaktám.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní je terminálny biologický polčas ($t_{1/2}$) ceftazidímu aj avibaktámu približne 2 h. Ceftazidím sa nezmenený vylučuje do moču glomerulárnou filtráciou; v priebehu 24 h sa do moču vylúči približne 80 – 90 % dávky. Avibaktám sa nezmenený vylučuje do moču s renálnych klírensom približne 158 ml/min, čo okrem glomerulárnej filtrácie naznačuje aj aktívnu tubulárnu sekréciu; do moču sa vylúči približne 97 % dávky, 95 % v priebehu 12 h. Menej ako 1 % ceftazidímu sa vylučuje žľou a menej ako 0,25 % avibaktámu sa vylučuje stolicou.

Linearita/nelinearita

Pri jednorazovom intravenóznom podaní je farmakokinetika ceftazidímu aj avibaktámu približne lineárna naprieč skúmaným rozsahom dávky (0,5 g to 2 g pre ceftazidím a 0,05 g až 2 g pre avibaktám). Pri podávaní viacnásobných intravenózných infúzií 2 g/0,5 g ceftazidímu/avibaktámu každých 8 hodín počas až 11 dní zdravým dospelým s normálnou funkciou obličiek sa nepozorovala žiadna značná akumulácia ceftazidímu alebo avibaktámu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia ceftazidímu a avibaktámu je znížená u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Priemerné zvýšenia AUC avibaktámu sú o 3,8-násobok a 7-násobok u jedincov s miernou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Mierna až stredne ťažká porucha funkcie pečene nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku ceftazidímu u osôb, ktorým boli podávané 2 g intravenózne každých 8 hodín počas 5 dní, za predpokladu, že funkcia obličiek nebola porušená. Farmakokinetika ceftazidímu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Farmakokinetika avibaktámu u pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene sa neskúmala.

Keďže sa zdá, že ceftazidím a avibaktám nepodliehajú významnému hepatálnemu metabolizmu, neočakáva sa, že bude systémový klírens ktoréhokoľvek z liečiv významne ovplyvnený poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Znížený klírens ceftazidímu sa pozoroval u starších pacientov, ktorý bol predovšetkým z dôvodu zníženia renálneho klírnsu ceftazidímu súvisiaceho s vekom. U starších pacientov vo veku 80 rokov alebo starších bol rozsah priemerného eliminačného polčasu ceftazidímu od 3,5 do 4 hodín nasledovaný 2 g intravenóznymi bolusovými injekciami každých 12 hodín.

Po intravenóznom podaní jednorazovo 500 mg avibaktámu ako 30-minútovej i.v. infúzie mali staršie osoby pomalší terminálny biologický polčas avibaktámu, čo možno pripísať zníženiu renálneho klírnsu súvisiacemu s vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ceftazidímu a avibaktámu sa vyhodnocovala u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 18 rokov s podozrením na infekciu alebo s potvrdenou infekciou po jednej dávke ceftazidímu 50 mg/kg a avibaktámu 12,5 mg/kg pre pacientov s hmotnosťou < 40 kg alebo Zaviceftu 2 g/0,5 g (ceftazidím 2 gramy a avibaktám 0,5 gramu) pre pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg. Plazmatické koncentrácie ceftazidímu a avibaktámu boli podobné vo všetkých štyroch vekových kohortách štúdie (3 mesiace až < 2 roky, 2 až < 6 rokov, 6 až < 12 rokov a 12 až < 18 rokov). Ceftazidímové a avibaktámové AUC_{0-t} a C_{max} hodnoty v dvoch starších kohortách (pediatrickí pacienti vo veku 6 až < 18 rokov), ktoré mali rozsiahlejší odber farmakokinetických vzoriek, boli podobné ako hodnoty pozorované u zdravých dospelých účastníkov s normálnou funkciou obličiek, ktorí dostávali Zaviceftu 2 g/0,5 g. Údaje z tejto štúdie a z dvoch pediatrických štúdií 2. fázy u pacientov s cIAI a cUTI sa spojili s PK údajmi od dospelých (1. fáza až 3. fáza), aby sa aktualizoval populačný model

PK, ktorý sa použil na uskutočňovanie simulácií na vyhodnocovanie dosiahnutia cieľových hodnôt PK/PD. Výsledky z týchto simulácií demonštrovali, že odporúčané dávkovacie režimy pre pediatrických pacientov s cIAI, cUTI a HAP/VAP, vrátane úprav dávkovania pre pacientov s poruchou funkciou obličiek, vedú k systémovej expozícii a dosahovaniu cieľových hodnôt PK/PD, ktoré sú podobné hodnotám u dospelých, pri schválenej dávke Zavicefty 2 g/0,5 g podávanej každých 8 hodín po dobu 2 hodín.

S používaním ceftazidímu plus avibaktámu v pediatrických skupinách od 3 mesiacov do < 6 mesiacov sú obmedzené skúsenosti. Odporúčané dávkovacie režimy sú založené na simuláciách uskutočňovaných s použitím finálnych populačných modelov PK. Simulácie demonštrovali, že odporúčané dávkovacie režimy viedli k expozíciám porovnateľným s inými vekovými skupinami s dosahovaním cieľových hodnôt PK/PD na > 90 %. Na základe údajov z ukončených pediatrických klinických skúšaní pri odporúčaných dávkovacích režimoch neexistujú žiadne dôkazy o nadmernej alebo nedostatočnej expozícii u pacientov vo veku 3 mesiace až < 6 mesiacov.

Okrem toho existujú veľmi obmedzené údaje u pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do < 2 rokov s poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pričom z ukončených pediatrických klinických skúšaní neexistujú žiadne údaje o závažnej poruche funkcie obličiek. Populačné modely PK pre ceftazidím a avibaktám sa použili na vykonávanie simulácií pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Vyhodnocovala sa farmakokinetika ceftazidímu a avibaktámu u 45 pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 3 mesiacov s podozrením na infekcie alebo s potvrdenými infekciami po jednej alebo viacerých dávkach ceftazidímu 20 mg/kg a avibaktámu 5 mg/kg pre pacientov od narodenia do 28 dní (vrátane predčasne narodených novorodencov) alebo ceftazidímu 30 mg/kg a avibaktámu 7,5 mg/kg pre pacientov vo veku od jedného mesiaca do 3 mesiacov. Plazmatické koncentrácie ceftazidímu a avibaktámu boli podobné vo všetkých vekových kohortách. Údaje z tejto štúdie sa použili na aktualizáciu predchádzajúceho FK modelu a na uskutočňovanie simulácií na vyhodnocovanie dosiahnutia FK/FD cieľov. Tieto simulácie demonštrovali, že odporúčané dávkovacie režimy pre novorodencov narodených v termíne (gestačný vek [GV] ≥ 37 týždňov), pre novorodencov narodených predčasne (GV 26 týždňov až < 31 týždňov a GV 31 až < 37 týždňov) a dojčatá vo veku 28 dní až < 3 mesiacov vedú k systémovej expozícii a dosiahnutiu FK/FD cieľových hodnôt, ktoré sú podobné ako u dospelých pri schválenej dávke Zavicefty 2 g/0,5 g podávanej počas 2 hodín každých 8 hodín. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u predčasne narodených dojčiat s GV menej ako 31 týždňov z ukončených pediatrických klinických skúšaní a odporúčané dávkovanie v tejto vekovej skupine je založené len na farmakokinetickom modelovaní.

Pohlavie a rasa

Farmakokinetika ceftazidímu/avibaktámu nie je signifikantne postihnutá pohlavím a rasou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ceftazidím

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s ceftazidímom sa nevykonali.

Avibaktám

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s avibaktámom sa nevykonali.

Reprodukčná toxicita

U gravidných králikov, ktorým bol podávaný avibaktám v dávke 300 a 1 000 mg/kg/deň, sa vyskytla nižšia priemerná hmotnosť plodu súvisiaca s dávkou a oneskorená osifikácia, potenciálne súvisiaca s materskou toxicitou. Hladiny plazmatickej expozície pri materskej a fetálnej hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) (100 mg/kg/deň) naznačujú strednú až úzku bezpečnostnú rezervu.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na embryonálno-fetálny vývin alebo fertilitu. Pri podávaní avibaktámu počas gravidity a laktácie u potkanov sa neobjavil účinok na prežívanie, rast alebo vývin mláďat, u menej ako 10 % mláďat potkanov bol však pri materských expozíciách vyšších alebo rovných približne 1,5-násobku terapeutických expozícií u ľudí, zvýšený výskyt dilatácie obličkovej panvičky a močovodov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan sodný (bezvodý)

6.2 Inkompatibility

Kompatibilita Zavicefty s inými liekmi nebola stanovená. Zavicefta sa nemá pridávať do roztokov obsahujúcich iné lieky ani sa s nimi miešať.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok

3 roky.

Po rekonštitúcii

Rekonštituovaný obsah injekčnej liekovky sa má použiť okamžite.

Po zriedení

Infúzne vaky

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 (koncentrácia ceftazidimu 8 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 12 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, a následne až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 (koncentrácia ceftazidimu > 8 mg/ml až 40 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ rekonštitúcia a zriedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ, pričom nesmie prekročiť vyššie uvedené podmienky.

Infúzne striekačky

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 (koncentrácia ceftazidímu ≥ 8 mg/ml až 40 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ rekonštitúcia a zriedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom nesmie prekročiť 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka zo skla (typu I) uzavretá gumenou (halobutyllovou) zátkou a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok sa musí rekonštituovať vodou na injekciu a finálny koncentrát sa musí potom bezprostredne pred použitím zriediť. Rekonštituovaný roztok je svetložltý roztok bez prítomnosti častíc.

Zavicefta (ceftazidím/avibaktám) je kombinovaný liek; každá injekčná liekovka obsahuje 2 g ceftazidímu a 0,5 g avibaktámu vo fixnom pomere 4 : 1. Odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidímovej zložke.

Pri príprave a podaní roztoku musia byť dodržané štandardné aseptické postupy. Dávky sa môžu pripravovať v infúzných vakoch alebo v infúzných striekačkách vhodnej veľkosti.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Celkový časový interval od začiatku rekonštitúcie až po ukončenie prípravy intravenózne infúzie nemá presiahnuť 30 minút.

Návod na prípravu dávok pre dospelých a pediatrických pacientov v INFÚZNOM VAKU alebo INFÚZNEJ STRIEKAČKE :

POZNÁMKA: nasledujúci postup opisuje kroky, potrebné na prípravu infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 8-40 mg/ml ceftazidímu. Všetky výpočty sa musia dokončiť pred zahájením týchto krokov.

- Nižšie sa uvádzajú podrobné kroky, potrebné na prípravu koncentrácie 20 mg/ml (postačujúcej vo väčšine prípadov) **pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov.**

- Nižšie sa uvádzajú podrobné kroky, potrebné na prípravu **koncentrácie 10 mg/ml** (postačujúcej vo väčšine prípadov) **pre pediatrických pacientov od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov**.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml** ceftazidímu):

- Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
- Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
- Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).

2. Pripravte **finálny roztok** na infúziu (finálna koncentrácia musí byť **8 - 40 mg/ml** ceftazidímu):

- Infúzny vak: Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku obsahujúceho ktorékoľvek z nasledujúcich: 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy alebo Ringerov roztok s laktátom.
- Infúzna striekačka: Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku spolu s dostatočným objemom riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy) do infúznej striekačky.

Pozri tabuľku 8 nižšie.

Tabuľka 8: Príprava dávok Zavicefty pre dospelých a pediatrických pacientov v INFÚZNOM VAKU alebo INFÚZNEJ STRIEKAČKE.

Dávka Zavicefty (ceftazidím) ¹	Objem, ktorý sa má odobrať z rekonštituovanej injekčnej liekovky	Finálny objem po zriedení v infúznom vaku ²	Finálny objem v infúznej striekačke ³
2 g	Celý obsah (približne 12 ml)	50 ml až 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml až 125 ml	25 ml až 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml až 93 ml	19 ml až 50 ml
Všetky ostatné dávky	Objem (ml) vypočítaný podľa požadovanej dávky: Dávka (mg ceftazidímu) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidímu	Objem (ml) sa bude líšiť v závislosti od veľkosti dostupného infúzneho vaku a preferovanej finálnej koncentrácie (musí byť 8 – 40 mg/ml ceftazidímu)	Objem (ml) sa bude líšiť v závislosti od veľkosti dostupnej infúznej striekačky a zvolenej finálnej koncentrácie (musí byť 8-40 mg/ml ceftazidímu)

¹ Založené len na ceftazidíme.

² Naried'te na finálnu koncentráciu ceftazidímu 8 mg/ml pre stabilitu pri použití až počas 12 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C (tzn. nariedit' 2 g dávku ceftazidímu v 250 ml, 1 g dávku ceftazidímu v 125 ml, 0,75 g dávku ceftazidímu v 93 ml atď.). Všetky ostatné koncentrácie ceftazidímu (> 8 mg/ml až 40 mg/ml) majú stabilitu pri použití až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

³ Naried'te na finálnu koncentráciu ceftazidímu ≥ 8 mg/ml až 40 mg/ml pre stabilitu pri použití až počas 6 hodín pri teplote do 25 °C.

Pediatrickí pacienti vo veku 3 až 12 mesiacov:

POZNÁMKA: nasledujúci postup opisuje kroky na prípravu infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 20 mg/ml ceftazidímu (postačuje pre väčšinu situácií). Môžu sa pripraviť alternatívne koncentrácie, ale finálna koncentrácia musí byť v rozsahu 8 – 40 mg/ml ceftazidímu.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml ceftazidímu)**:
 - a) Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
 - b) Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
 - c) **Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).
2. Pripravte **finálny roztok** na infúziu s finálnou koncentráciou **20 mg/ml** ceftazidímu:
 - a) Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku spolu s dostatočným objemom riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy) do infúznej striekačky.
 - b) Pre overenie výpočtov pozrite nižšie uvedené tabuľky 9, 10 alebo 11. Uvádzané hodnoty sú približné, pretože môže byť nutné zaokrúhľovať na najbližšiu značku dielika príslušnej veľkosti striekačky. Majte na pamäti, že tieto tabuľky NEZAHRŇAJÚ všetky možné vypočítané dávky, ale môžu sa využívať na overenie výpočtu pri odhadovaní približného objemu.

Tabuľka 9: Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s klírensom kreatinínu (CrCl) $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má odobrať z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až 12 mesiacov 50 mg/kg ceftazidímu	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 mesiace až < 6 mesiacov 40 mg/kg ceftazidímu	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Založené len na ceftazidíme.

Tabuľka 10: Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s CrCl 31 až $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má odobrať z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až	5	125	0,75	5,5

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má odobrať z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
12 mesiacov 25 mg/kg ceftazidímu	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 mesiace až < 6 mesiacov 20 mg/kg ceftazidímu	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Založené len na ceftazidíme.

Tabuľka 11: Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s CrCl 16 až 30 ml/min/1,73 m²

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až 12 mesiacov 18,75 mg/kg ceftazidímu	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 mesiace až < 6 mesiacov 15 mg/kg ceftazidímu	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Založené len na ceftazidíme.

Pediatrickí pacienti od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov:

POZNÁMKA: Nasledujúci postup opisuje kroky, potrebné na prípravu zásobného infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 10 mg/ml ceftazidímu vhodného na podávanie dávok nižších ako 250 mg pediatrickým pacientom od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov. Môžu sa pripraviť alternatívne koncentrácie, ale musia mať finálnu koncentráciu v rozsahu 8 až 40 mg/ml ceftazidímu.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml ceftazidímu)**:
 - a) Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
 - b) Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
 - c) **Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).
2. Pripravte **finálny zásobný roztok** na infúziu s finálnou koncentráciou **10 mg/ml** ceftazidímu:
 - a) Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením 3 ml rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky obsahujúcich 47 ml riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy), aby sa získal finálny objem 50 ml.
 - b) Dôkladne premiešajte (napr. jemným pretáčaním infúzneho vaku alebo použitím prípojky na injekčnú striekačku na jemné presúvanie roztoku tam a späť najmenej 5-krát medzi 2 injekčnými striekačkami).
 - c) Preneste príslušný objem **10 mg/ml** ceftazidímového zásobného roztoku do infúznej striekačky. Objem zásobného roztoku, ktorý sa má preniesť do infúznej striekačky a ktorý sa má podať, pozri tabuľku 12 nižšie. Uvedené hodnoty sú približné, pretože môže byť potrebné zaokrúhliť ich podľa najbližšieho dielika na stupnici injekčnej striekačky, ktorá má vhodne zvolenú veľkosť.

Majte na pamäti, že tabuľky NEZAHŔŇAJÚ všetky možné vypočítané dávky, ale môžu sa využiť na odhadnutie približného objemu, aby sa overil výpočet.

Tabuľka 12: Dávkovanie Zavicefty u pediatrických pacientov od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov použitím 50 ml zásobného roztoku Zavicefty (finálna koncentrácia 10 mg/ml ceftazidímu) pripraveného s 3 ml rekonštituovaného roztoku natiahnutého z injekčnej liekovky a pridaného do 47 ml riediaceho roztoku.

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem 10 mg/ml (ceftazidím) zásobného roztoku, ktorý sa má podať (ml)
Dojčatá narodené v termíne (≥ 37. gestačný týždeň) od > 28 dní do < 3 mesiacov	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
ALEBO Predčasne narodené dojčatá od > 44. týždňa do < 53. týždňa PMA	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
ALEBO Predčasne narodené dojčatá od 26. do ≤ 44. týždňa PMA	2,6	52	5,2

20 mg/kg ceftazidímu	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Založené len na ceftazidíme.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1109/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
ceftazidím/avibaktám

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje pentahydrát ceftazidímu, čo zodpovedá 2 g ceftazidímu a sodnú soľ avibaktámu, čo zodpovedá 0,5 g avibaktámu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek má vysoký obsah sodíka (ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie
Zriediť pred použitím

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1109/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prášok na prípravu koncentráту
ceftazidím/avibaktám
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

ceftazidím 2 g/ avibaktám 0.5 g

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zavicefta 2 g/0,5 g prášok na prípravu infúzneho koncentrátu ceftazidím/avibaktám

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zavicefta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zaviceftu
3. Ako používať Zaviceftu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zaviceftu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zavicefta a na čo sa používa

Čo je Zavicefta

Zavicefta je antibiotický liek, ktorý obsahuje dve liečivá, ceftazidím a avibaktám.

- Ceftazidím patrí do skupiny antibiotík nazývanej „cefalosporíny“. Môže zabíjať mnoho typov baktérií.
- Avibaktám je „inhibitor betalaktamáz“, ktorý pomáha ceftazidímu zabíjať niektoré baktérie, ktoré samotný ceftazidím nie je schopný zničiť.

Na čo sa Zavicefta používa

Zavicefta sa používa u dospelých a pediatrických pacientov od narodenia na liečbu:

- infekcií brucha a čriev (brušnej dutiny),
- infekcií močového mechúra alebo obličiek nazývaných „infekcie močových ciest“,
- infekcie pľúc nazývanej „zápal pľúc“,
- infekcií spôsobených baktériami, ktoré ostatné antibiotiká nie sú schopné zničiť.

Zavicefta sa používa u dospelých na liečbu infekcie krvi, ktorá súvisí s infekciami brucha, močovej sústavy alebo so zápalom pľúc.

Ako Zavicefta účinkuje

Zavicefta účinkuje zabíjaním určitých typov baktérií, ktoré môžu spôsobiť závažné infekcie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zaviceftu

Nepoužívajte Zaviceftu ak:

- ste alergický na ceftazidím, avibaktám alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ste alergický na iné cefalosporínové antibiotiká
- ste mali niekedy ťažkú alergickú reakciu na ďalšiu skupinu antibiotík – ako sú penicilín alebo karbapeném

Nepoužívajte Zaviceftu, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Zaviceftu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Zaviceftu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali niekedy akúkoľvek alergickú reakciu (dokonca ak len kožnú vyrážku) na ďalšie antibiotiká, ktoré patria do skupiny penicilín alebo karbapeném.
- v súvislosti s liečbou ceftazidímom boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevesovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP). Ak spozorujete niektorý z príznakov spojených s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- máte problémy s obličkami - lekár vám môže podať nižšiu dávku, aby ste nedostali príliš vysokú dávku. To by mohlo viesť ku vzniku príznakov, ako je záchvat (pozri časť **Ak použijete viac Zavicefty, ako máte**).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Zaviceftu.

Poradte sa so svojím lekárom ak trpíte hnačkou počas liečby.

Iné infekcie

Existuje malá možnosť, že sa u vás počas alebo po liečbe Zaviceftou môže objaviť odlišná infekcia spôsobená inými baktériami. Patria medzi ne afty (plesňové infekcie v ústach alebo genitálnej oblasti).

Laboratórne vyšetrenia

Pred akýmkoľvek vyšetreniami oznámte svojmu lekárovi, že užívate Zaviceftu. Je to z dôvodu, že sa u vás môže objaviť neobvyklý výsledok vyšetrenia nazývaného „DAGT“ alebo „Coombsov test“. Toto vyšetrenie slúži na stanovenie protilátok, ktoré napádajú vaše červené krvinky.

Zavicefta tiež môže ovplyvniť výsledky niektorých vyšetrení moču na stanovenie cukru. Osobe odoberajúcej vzorku moču oznámte, že vám podali Zaviceftu.

Iné lieky a Zavicefta

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Predtým, ako začnete používať Zaviceftu, obráťte sa na svojho lekára, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- antibiotikum nazývané chloramfenikol,
- typ antibiotika nazývaný aminoglykozid – ako je gentamicín, tobramycín,
- tablety na odvodnenie obsahujúce furosemid,
- liečivo na dnu nazývané probenecid.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete používať Zaviceftu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zavicefta môže spôsobiť závrat. To môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

Zavicefta obsahuje sodík

Tento liek obsahuje približne 146 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 7,3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých v potrave.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak potrebujete 3 alebo viac injekčných liekoviek denne počas predĺženého obdobia, zvlášť ak vám bola odporúčaná diéta s nízkym obsahom soli (sodíka).

3. Ako používať Zaviceftu

Zaviceftu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Akú dávku použiť

Odporúčaná dávka pre dospelých je jedna injekčná liekovka (2 g ceftazidímu a 0,5 g avibaktámu) každých 8 hodín. Dávku pre pediatrických pacientov od narodenia vypočíta lekár na základe hmotnosti a veku dieťaťa.

Podáva sa po kvapkách do žily – bude to zvyčajne trvať približne 2 hodiny.

Trvanie liečby je zvyčajne od 5 do 14 dní, v závislosti od typu infekcie, akú máte a ako budete reagovať na liečbu.

Osoby s problémami s obličkami

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže znížiť vašu dávku. Je to z dôvodu, že Zavicefta sa z vášho tela vylučuje obličkami.

Ak použijete viac Zavicefty, ako máte

Zaviceftu vám podá lekár alebo zdravotná sestra, preto je nepravdepodobné, že vám podajú nesprávnu dávku. Ak však máte vedľajšie účinky alebo si myslíte, že vám podali priveľa Zavicefty, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Pokiaľ ste dostali príliš veľa Zavicefty, môže to mať vplyv na mozog a vyvolať záchvat alebo kómu.

Ak vynecháte dávku Zavicefty

Ak si myslíte, že ste vynechali dávku, okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri tomto lieku sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi – môžete potrebovať bezodkladnú zdravotnú starostlivosť:

- červenkasté škvrny na trupe, škvrny sú terčovité alebo kruhové, často so stredovými pľuzgiermi, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).
- rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek).
- červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrbolčekmi pod kožou a pľuzgiermi sprevádzaná horúčkou. Príznaky sa zvyčajne objavujú na začiatku liečby (akútna generalizovaná exantémová pustulóza).

- ťažké alergické reakcie – prejavy zahŕňajú náhly opuch vašich pier, tváre, hrdla alebo jazyka, ťažkú vyrážku alebo iné ťažké kožné reakcie, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, alebo náhla bolesť na hrudi (môže to byť príznak Kounisovho syndrómu). Tieto reakcie môžu byť život ohrozujúce.
- hnačka, ktorá sa zhoršuje alebo neustupuje, alebo stolica s obsahom krvi alebo hlienu – môže sa objaviť počas liečby alebo po ukončení liečby Zaviceftou. Ak sa tak stane, neužívajte lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú vyprázdňovanie stolice.

Ak spozorujete ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté: (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- neobvyklý výsledok vyšetrenia nazývaného „DAGT“ alebo „Coombsov test“. Toto vyšetrenie slúži na stanovenie protilátok, ktoré napádajú vaše červené krvinky. Je možné, že by to mohlo spôsobiť anémiu (môžete sa cítiť unavený) a žltáčku (zožltnutie kože a očí).

Časté: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hubové infekcie, vrátane infekcií úst a pošvy
- zmena počtu niektorých typov krvných buniek (nazývaných „eozinofily“ a „trombocyty“) – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- bolesť hlavy
- pocit závratu
- pocit na vracanie (nevoľnosť) alebo vracanie
- bolesť žalúdka
- hnačka
- zvýšenie množstva niektorých pečenevých enzýmov – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- vyvýšená svrbíaca kožná vyrážka („žihľavka“)
- svrbenie
- začervenanie, bolesť alebo opuch miesta, v ktorom bola Zavicefta podaná do žily
- horúčka.

Menej časté: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvýšenie počtu typu krvných buniek (nazývaných „lymfocyty“) – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- zníženie počtu niektorých typov krvných buniek (nazývaných „leukocyty“) – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- mravčenie alebo znecitlivenie
- nepríjemná chuť v ústach
- zvýšenie hladín niektorých typov látok vo vašej krvi (nazývaných „kreatinín“ a „močovina“). Preukazujú ako účinne pracujú vaše obličky.

Veľmi zriedkavé: (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- opuch časti obličky, ktorý spôsobuje zníženie jej normálnej funkcie

Neznáme: (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- významné zníženie počtu typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- zníženie počtu červených krviniek (hemolytická anémia) – objaví sa vo vyšetreniach krvi
- ťažká alergická reakcia (pozri **Závažné vedľajšie účinky** vyššie)
- zožltnutie očných bielok alebo kože
- náhly nástup ťažkej vyrážky, pľuzgierov alebo odlupovania kože, ktoré môže byť sprevádzané vysokou horúčkou alebo bolesťou kĺbov (môžu to byť prejavy závažnejších zdravotných problémov ako sú toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný

- erytém, stav známy ako lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)) alebo akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP))
- opuch pod kožou, predovšetkým pier a v okolí očí

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zaviceftu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zavicefta obsahuje

- Liečivá sú ceftazidím a avibaktám. Každá injekčná liekovka obsahuje pentahydrát ceftazidímu, čo zodpovedá 2 g ceftazidímu a sodnú soľ avibaktámu, čo zodpovedá 0,5 g avibaktámu.
- Ďalšia zložka je uhličitan sodný (bezvodý) (pozri časť 2 „Zavicefta obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Zavicefta a obsah balenia

Zavicefta je biely až žltý prášok na prípravu infúzneho koncentrátu v injekčnej liekovke. Je dostupná v baleniach obsahujúcich 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +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 Α.Ε.
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

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

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 farmaceutvske 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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred predpísaním lieku si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Kompatibilita Zavicefty s inými liekmi nebola stanovená. Zavicefta sa nemá pridávať do roztokov obsahujúcich iné lieky ani sa s nimi miešať.

Prášok sa musí rekonštituovať vodou na injekcie a finálny koncentrát sa musí potom bezprostredne pred použitím zriediť. Rekonštituovaný roztok je svetložltý roztok bez prítomnosti častíc.

Jemne zmiešajte, aby sa roztok rekonštituoval a skontrolujte, či sa obsah úplne rozpustil. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc.

Infúzne vaky

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 v SPC (koncentrácia ceftazidimu 8 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 12 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, a následne až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 v SPC (koncentrácia ceftazidimu > 8 mg/ml až 40 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ rekonštitúcia a zriedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ, pričom nesmie prekročiť vyššie uvedené podmienky.

Infúzne striekačky

Ak sa pripravuje intravenózný roztok s riediacimi roztokmi uvedenými v časti 6.6 v SPC (koncentrácia ceftazidimu ≥ 8 mg/ml až 40 mg/ml), chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala (od prvého prepichnutia injekčnej liekovky) až počas 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ rekonštitúcia a zriedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ, pričom nesmie prekročiť 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Zavicefta (ceftazidím/avibaktám) je kombinovaný liek; každá injekčná liekovka obsahuje 2 g ceftazidímu a 0,5 g avibaktámu vo fixnom pomere 4:1. Odporúčané dávkovanie je založené len na ceftazidíme.

Pri príprave a podávaní roztoku sa majú používať štandardné aseptické postupy. Dávky sa môžu pripraviť v infúznom vaku alebo v infúznej striekačke s vhodnou veľkosťou.

Finálny roztok sa má podávať po dobu 120 minút.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Celkový časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením prípravy intravenózneho infúzie nemá presiahnuť 30 minút.

Návod na prípravu dávok pre dospelých a pediatrických pacientov v INFÚZNOM VAKU alebo INFÚZNEJ STRIEKAČKE:

POZNÁMKA: nasledujúci postup opisuje kroky, potrebné na prípravu infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 8-40 mg/ml ceftazidímu. Všetky výpočty sa musia dokončiť pred zahájením týchto krokov.

- Nižšie sa uvádzajú podrobné kroky, potrebné na prípravu koncentrácie 20 mg/ml (postačujúcej vo väčšine prípadov) **pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov**.
- Nižšie sa uvádzajú podrobné kroky, potrebné na prípravu koncentrácie 10 mg/ml (postačujúcej vo väčšine prípadov) **pre pediatrických pacientov od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov**.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml ceftazidímu)**:

- a) Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
- b) Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
- c) **Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).

2. Pripravte **finálny roztok** na infúziu (finálna koncentrácia musí byť **8 - 40 mg/ml ceftazidímu**):

- a) Infúzny vak: Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku obsahujúceho ktorékoľvek z nasledujúcich: 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy alebo Ringerov roztok s laktátom.
- b) Infúzna striekačka: Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku spolu s dostatočným objemom riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy) do infúznej striekačky.

Pozrite tabuľku nižšie.

Príprava dávok Zavicefty pre dospelých a pediatrických pacientov v INFÚZNOM VAKU alebo INFÚZNEJ STRIEKAČKE.

Dávka Zavicefty (ceftazidím) ¹	Objem, ktorý sa má odobrať z rekonštituovanej injekčnej liekovky	Finálny objem po zriedení v infúznom vaku ²	Finálny objem v infúznej striekačke ³
2 g	Celý obsah (približne 12 ml)	50 ml až 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml až 125 ml	25 ml až 50 ml

0,75 g	4,5 ml	19 ml až 93 ml	19 ml až 50 ml
Všetky ostatné dávky	Objem (ml) vypočítaný podľa požadovanej dávky: Dávka (mg ceftazidímu) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidímu	Objem (ml) sa bude líšiť v závislosti od veľkosti dostupného infúzneho vaku a preferovanej finálnej koncentrácie (musí byť 8 – 40 mg/ml ceftazidímu)	Objem (ml) sa bude líšiť v závislosti od veľkosti dostupnej infúznej striekačky a preferovanej finálnej koncentrácie (musí byť 8 - 40 mg/ml ceftazidímu)

¹ Založené len na ceftazidíme.

² Naried'te na finálnu koncentráciu ceftazidímu 8 mg/ml pre stabilitu pri použití až počas 12 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, následne až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C (tzn. nariediť 2 g dávku ceftazidímu v 250 ml, 1 g dávku ceftazidímu v 125 ml, 0,75 g dávku ceftazidímu v 93 ml atď.). Všetky ostatné koncentrácie ceftazidímu (> 8 mg/ml až 40 mg/ml) majú stabilitu pri použití až počas 4 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

³ Naried'te na finálnu koncentráciu ceftazidímu ≥ 8 mg/ml až 40 mg/ml pre stabilitu pri použití až počas 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Pediatrickí pacienti vo veku 3 až 12 mesiacov:

POZNÁMKA: nasledujúci postup opisuje kroky na prípravu infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 20 mg/ml ceftazidímu (postačuje pre väčšinu situácií). Môžu sa pripraviť alternatívne koncentrácie, ale finálna koncentrácia musí byť v rozsahu 8 – 40 mg/ml ceftazidímu.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml ceftazidímu)**:

- Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
- Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
- Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).

2. Pripravte **finálny roztok** na infúziu s finálnou koncentráciou **20 mg/ml** ceftazidímu:

- Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením vhodne vypočítaného objemu rekonštituovaného roztoku spolu s dostatočným objemom riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy) do infúznej striekačky.
- Pre overenie výpočtov pozrite tabuľky uvedené nižšie. Uvádzané hodnoty sú približné, pretože môže byť nutné zaokrúhľovať na najbližšiu značku dielika príslušnej veľkosti striekačky. Majte na pamäti, že tieto tabuľky NEZAHŔŇAJÚ všetky možné vypočítané dávky, ale môžu sa využívať na overenie výpočtu pri odhadovaní približného objemu.

Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s klírensom kreatinínu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg) ¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má odobrať z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až 12 mesiacov 50 mg/kg ceftazidímu	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 mesiace až < 6 mesiacov 40 mg/kg ceftazidímu	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Založené len na ceftazidíme.

Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s CrCl 31 až 50 ml/min/1,73 m²

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg)¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má odobrať z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až 12 mesiacov 25 mg/kg ceftazidímu	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
3 mesiace až < 6 mesiacov 20 mg/kg ceftazidímu	12	300	1,8	13
	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
3 mesiace až < 6 mesiacov 20 mg/kg ceftazidímu	10	200	1,2	8,8

¹ Založené len na ceftazidíme.

Príprava Zavicefty (finálna koncentrácia 20 mg/ml ceftazidímu) pre pediatrických pacientov vo veku 3 až 12 mesiacov s CrCl 16 až 30 ml/min/1,73 m²

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg)¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem rekonštituovaného roztoku, ktorý sa má natiahnuť z injekčnej liekovky (ml)	Objem riedidla, ktorý sa má pridať na zmiešanie (ml)
6 mesiacov až 12 mesiacov 18,75 mg/kg ceftazidímu	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
3 mesiace až	12	225	1,3	9,6
	4	60	0,36	2,7

< 6 mesiacov 15 mg/kg ceftazidímu	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Založené len na ceftazidíme.

Pediatrickí pacienti od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov:

POZNÁMKA: Nasledujúci postup opisuje kroky, potrebné na prípravu zásobného infúzneho roztoku s finálnou koncentráciou 10 mg/ml ceftazidímu vhodného na podávanie dávok nižších ako 250 mg pediatrickým pacientom od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov. Môžu sa pripraviť alternatívne koncentrácie, ale musia mať finálnu koncentráciu v rozsahu 8 až 40 mg/ml ceftazidímu.

1. Pripravte **rekonštituovaný roztok (167,3 mg/ml ceftazidímu)**:
 - a) Vpichnete ihlu injekčnej striekačky cez zátku injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml sterilnej vody na injekcie.
 - b) Ihlu vytiahnite a injekčnú liekovku pretrepávajte, kým nevznikne číry roztok.
 - c) **Po** rozpustení lieku vpichnete ihlu umožňujúcu prístup vzduchu zátkou injekčnej liekovky a znížte tak vnútorný tlak (je to dôležité kvôli zachovaniu sterility lieku).
2. Pripravte **finálny zásobný roztok** na infúziu s finálnou koncentráciou **10 mg/ml** ceftazidímu:
 - a) Ďalej naried'te rekonštituovaný roztok prenesením 3 ml rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku alebo injekčnej striekačky obsahujúcich 47 ml riediaceho roztoku (9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) injekčný roztok glukózy), aby sa získal finálny objem 50 ml.
 - b) Dôkladne premiešajte (napr. jemným pretáčaním infúzneho vaku alebo použitím prípojky na injekčnú striekačku na jemné presúvanie roztoku tam a späť najmenej 5-krát medzi 2 injekčnými striekačkami).
 - c) Preneste príslušný objem **10 mg/ml** ceftazidimového zásobného roztoku do infúznej striekačky. Objem zásobného roztoku, ktorý sa má preniesť do infúznej striekačky a ktorý sa má podať, pozri tabuľku nižšie. Uvedené hodnoty sú približné, pretože môže byť potrebné zaokrúhliť ich podľa najbližšieho dielika na stupnici injekčnej striekačky, ktorá má vhodne zvolenú veľkosť.

Majte na pamäti, že tabuľky NEZAHŔŇAJÚ všetky možné vypočítané dávky, ale môžu sa využiť na odhadnutie približného objemu, aby sa overil výpočet.

Dávkovanie Zavicefty u pediatrických pacientov od narodenia (vrátane predčasne narodených) do veku < 3 mesiacov použitím 50 ml zásobného roztoku Zavicefty (finálna koncentrácia 10 mg/ml ceftazidímu) pripraveného s 3 ml rekonštituovaného roztoku natiahnutého z injekčnej liekovky a pridaného do 47 ml riediaceho roztoku.

Vek a dávka Zavicefty (mg/kg)¹	Hmotnosť (kg)	Dávka (mg ceftazidímu)	Objem 10 mg/ml (ceftazidím) zásobného roztoku, ktorý sa má podať (ml)
Dojčatá narodené v termíne (≥ 37. gestačný týždeň) od > 28 dní do < 3 mesiacov	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
ALEBO	5,5	165	16,5
	6	180	18

Predčasné narodené dojčatá od > 44. týždňa do < 53. týždňa PMA 30 mg/kg ceftazidímu	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Dojčatá narodené v termíne (≥ 37. gestačný týždeň) od narodenia do ≤ 28 dní ALEBO Predčasne narodené dojčatá od 26. do ≤ 44. týždňa PMA 20 mg/kg ceftazidímu	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Založené len na ceftazidíme.