

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zavicefta 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ceftazidim pentahidrat, ki ustreza 2 g ceftazidima in natrijev avibaktamat, ki ustreza 0,5 g avibaktama.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 167,3 mg ceftazidima in 41,8 mg avibaktama (glejte poglavje 6.6).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Zavicefta vsebuje približno 146 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do rumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zavicefta je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih od rojstva dalje za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletenih intraabdominalnih okužb (cIAI - complicated intra-abdominal infection),
- zapletenih okužb sečil (cUTI - complicated urinary tract infection), vključno s pielonefritisom,
- bolnišnične pljučnice (HAP - hospital-acquired pneumonia), vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja (VAP - ventilator associated pneumonia).

Zdravljenje odraslih bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katerokoli izmed zgoraj navedenih okužb ali pri kateri obstaja sum na tako povezavo.

Zdravilo Zavicefta je indicirano tudi za zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri odraslih in pediatričnih bolnikih od rojstva dalje, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih od rojstva dalje z omejenimi možnostmi zdravljenja je zdravljenje okužb z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami z zdravilom Zavicefta priporočljivo uporabiti le po posvetu z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z obvladovanjem infekcijskih bolezni (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odmerjanje pri odraslih z očistkom kreatinina (CrCL - creatinine clearance) > 50 ml/min

Preglednica 1 prikazuje priporočene intravenske odmerke za odrasle z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek za odrasle z ocenjenim CrCL > 50 ml/min¹

Vrsta okužbe	Odmerek ceftazidima/avibaktama	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	5-14 dni
cUTI, vključno s pielonefritisom ³	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	5-10 dni ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	7-14 dni
Bakteriemija, ki je povezana ali domnevno povezana s katerokoli izmed zgoraj navedenih okužb	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na mesto okužbe.
Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja ^{2, 3}	2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	Odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka ⁵

¹ CrCL ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo.

² Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

³ Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni grampozitivni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji s protibakterijskim zdravilom, ki deluje proti takšnim patogenom.

⁴ Celotno prikazano trajanje lahko vključuje intravensko uporabo zdravila Zavicefta, ki ji sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

⁵ Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta za več kot 14 dni so zelo omejene.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Preglednica 2 prikazuje priporočene intravenske odmerke za pediatrične bolnike z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m² (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Preglednica 2: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare 3 mesece in več, z ocenjenim CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Vrsta okužbe	Starostna skupina ⁸	Odmerek ceftazidima/avibaktama ⁷	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
cIAI ^{2,3}	od 6 mesecev do < 18 let	50 mg/kg/12,5 mg/kg do največ 2 g/0,5 g	na 8 ur	2 uri	cIAI: 5-14 dni cUTI ⁴ : 5-14 dni HAP/VAP: 7-14 dni
ALI			na 8 ur	2 uri	
cUTI, vključno s pielonefritisom ³	od 3 mesecev do < 6 mesecev ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	na 8 ur	2 uri	LTO: odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka ⁵
ALI					
HAP/VAP ³	od 3 mesecev do < 6 mesecev ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	na 8 ur	2 uri	LTO: odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka ⁵
ALI					
Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (LTO - limited treatment options) ^{2,3}	od 3 mesecev do < 6 mesecev ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	na 8 ur	2 uri	LTO: odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka ⁵

¹ CrCL ocenjen s Schwartzovo formulo ob postelji.

² Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

³ Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni grampozitivni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji s protibakterijskim zdravilom, ki deluje proti takšnim patogenom.

⁴ Celotno prikazano trajanje zdravljenja lahko vključuje intravensko uporabo zdravila Zavicefta, ki ji sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

⁵ Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta za več kot 14 dni so zelo omejene.

⁶ Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev, so omejene (glejte poglavje 5.2).

⁷ Ceftazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

⁸ Preučevani pediatrični bolniki, stari od 3 do 12 mesecev, so bili donošeni (≥ 37 tednov nosečnosti).

Preglednica 3: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, mlajše od 3 mesecev⁹

Vrsta okužbe	Starostna skupina		Odmerek ceftazidima/avibakta ma ⁵	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
cIAI ^{1,2}	Donošeni novorojenčki in dojenčki	od > 28 dni do < 3 mesecev	30 mg/kg/7,5 mg/kg	na 8 ur	2 uri	cIAI: 5-14 dni cUTI ³ : 5-14 dni HAP/VAP: 7-14 dni
ALI		od rojstva do ≤ 28 dni	20 mg/kg/5 mg/kg			
cUTI, vključno s pielonefritisom ²	Donošeni novorojenčki in dojenčki	od > 28 dni do < 3 mesecev	30 mg/kg/7,5 mg/kg	na 8 ur	2 uri	cIAI: 5-14 dni cUTI ³ : 5-14 dni HAP/VAP: 7-14 dni
ALI		od rojstva do ≤ 28 dni	20 mg/kg/5 mg/kg			
HAP/VAP ²	Donošeni novorojenčki in dojenčki	od > 44 tednov do	30 mg/kg/7,5 mg/kg	na 8 ur	2 uri	LTO: odvisno od

Vrsta okužbe	Starostna skupina		Odmerek ceftazidima /avibaktama ⁵	Pogostnost	Čas infundiranja	Trajanje zdravljenja
ALI Okužbe z aerobnimi gramnegativnimi bakterijami pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (LTO – limited treatment options) ^{1,2}	Nedonošenč ki ⁶	< 53 tednov PMA ⁷		na 8 ur	2 uri	tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka ⁴
		od 31 do ≤ 44 tednov PMA ⁷	20 mg/kg/5 mg/kg			
		od 26 do < 31 tednov PMA ^{7,8}	20 mg/kg/5 mg/kg	na 12 ur	2 uri	

¹ Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni anaerobni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji z metronidazolom.

² Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni grampozitivni patogeni, je treba to zdravilo uporabiti v kombinaciji s protibakterijskim zdravilom, ki deluje proti takšnim patogenom.

³ Celotno prikazano trajanje zdravljenja lahko vključuje intravensko uporabo zdravila Zavicefta, ki ji sledi ustrezno peroralno zdravljenje.

⁴ Izkušnje pri uporabi zdravila Zavicefta za več kot 14 dni so zelo omejene.

⁵ Cefazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na cefazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

⁶ Nedonošenost je bila opredeljena kot < 37 tednov nosečnosti.

⁷ Postmenstrualna starost (*Postmenstrual Age*).

⁸ Priporočila za odmerjanje pri bolnikih, starih od 26 do < 31 tednov PMA, temeljijo samo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

⁹ Bolniki, pri katerih je bila vrednost serumskega kreatinina enaka zgornji meji normale za njihovo starost ali nižja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Preglednica 4 prikazuje priporočene prilagoditve odmerka za odrasle z ocenjenim CrCL ≤ 50 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2):

Odmerjanje pri odraslih s CrCL ≤ 50 ml/min

Preglednica 4: Priporočeni odmerek za odrasle z ocenjenim CrCL¹ ≤ 50 ml/min

Starostna skupina	Ocenjeni CrCL (ml/min)	Odmerek ceftazidima /avibaktama ^{2,4}	Pogostnost	Čas infundiranja
Odrasli	31-50	1 g/0,25 g	na 8 ur	2 uri
	16-30	0,75 g/0,1875 g	na 12 ur	
	6-15		na 24 ur	
	končna odpoved ledvic, vključno s hemodializo ³		na 48 ur	

¹ CrCL ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo.

² Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

³ Cefazidim in avibaktam se odstranjujeta s hemodializo (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Na dan hemodialize je treba zdravilo Zavicefta uporabiti po dokončani hemodializi.

⁴ Cefazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na cefazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

Preglednici 5 in 6 prikazujeta priporočene prilagoditve odmerka za pediatrične bolnike z ocenjenim $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ glede na različne starostne skupine (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 leti, s $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Preglednica 5: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare od 2 leti do < 18 let, z ocenjenim $\text{CrCL}^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Starostna skupina	Ocenjeni CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek ceftazidima/avibaktama ^{2,4}	Pogostnost	Čas infundiranja
Pediatrični bolniki, stari od 2 leti do < 18 let	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg do največ 1 g/0,25 g	na 8 ur	2 uri
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg do največ 0,75 g/0,1875 g	na 12 ur	
	6-15		na 24 ur	
	končna odpoved ledvic, vključno s hemodializo ³		na 48 ur	

¹ CrCL ocenjen s Schwartzovo formulo ob postelji.

² Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

³ Ceftazidim in avibaktam se odstranjujeta s hemodializo (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Na dan hemodialize je treba zdravilo Zavicefta uporabiti po dokončani hemodializi.

⁴ Ceftazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 2 leti, s $\text{CrCL} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Preglednica 6: Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike, stare od 3 mesecev do < 2 leti, z ocenjenim $\text{CrCL}^1 \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Starostna skupina ⁴	Ocenjeni CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Odmerek ceftazidima/avibaktama ^{2,3}	Pogostnost	Čas infundiranja
Od 6 mesecev do < 2 leti	od 31 do 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg	na 8 ur	2 uri
Od 3 do < 6 mesecev		20 mg/kg/5 mg/kg	na 8 ur	
Od 6 mesecev do < 2 leti	od 16 do 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	na 12 ur	

Od 3 do < 6 mesecev	15 mg/kg/3,75 mg/kg	na 12 ur
---------------------	---------------------	----------

¹ Izračunano s Schwartzovo formulo ob postelji.

² Priporočila za odmerjanje temeljijo na farmakokinetičnem modeliranju (glejte poglavje 5.2).

³ Ceftazidim/avibaktam je kombinirano zdravilo v nespremenljivem razmerju 4 : 1 in priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini (glejte poglavje 6.6).

⁴ Preučevani pediatrični bolniki, stari od 3 do 12 mesecev, so bili donošeni (≥ 37 tednov nosečnosti).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 2 leti, s CrCL < 16 ml/min/1,73 m², ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko priporočili režim odmerjanja.

Pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 3 mesecev starosti z znaki okvare ledvic ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko priporočili režim odmerjanja.

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zavicefta se daje v 120-minutni intravenski infuziji v ustreznem infuzijskem volumnu (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za katerikoli cefalosporinski antibiotik.

Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katerokoli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov (npr. na peniciline, monobaktame ali karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Možne so resne preobčutljivostne reakcije, občasno s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.8). V primeru preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Zavicefta nemudoma prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski koronarni arteriospazem, ki lahko povzroči miokardni infarkt, glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba ugotoviti, ali ima bolnik anamnezo preobčutljivostne reakcije na ceftazidim, kakšen drug cefalosporin ali katerokoli drugo vrsto betalaktamskih antibiotikov. V primeru uporabe ceftazidima/avibaktama pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na peniciline, monobaktame ali karbapeneme, ki ni huda, je potrebna previdnost.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Med zdravljenjem s ceftazidimom/avibaktamom je bila opisana driska zaradi *Clostridioides difficile*, ki je lahko blaga do smrtno nevarna. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo zdravila Zavicefta ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje

zdravljenja z zdravilom Zavicefta in uporaba specifičnih zdravil proti *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme uporabljati.

Okvara ledvic

Ceftazidim in avibaktam se izločita skozi ledvice, zato je treba odmerke zmanjšati glede na stopnjo okvare ledvic (glejte poglavje 4.2). Če bolnikom z okvaro ledvic niso zmanjšali odmerka ceftazidima, so med njegovo uporabo občasno poročali o nevroloških posledicah, med drugim o tremorju, mioklonusu, nekonvulzivnem epileptičnem statusu, konvulzijah, encefalopatiji in komi.

Pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočljivo natančno spremljati ocenjeni očistek kreatinina. Nekaterim bolnikom se lahko očistek kreatinina, ocenjen iz serumskega kreatinina, hitro spremeni, zlasti zgodaj v poteku zdravljenja okužbe.

Nefrotoksičnost

Sočasno zdravljenje z velikimi odmerki cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov ali močnih diuretikov (npr. furosemda), lahko neugodno vpliva na delovanje ledvic.

Serokonverzija direktnega antiglobulinskega testa (DAGT – direct antiglobulin test ali Coombsov test) in možno tveganje za hemolitično anemijo

Kombinacija ceftazidim/avibaktam lahko povzroči pozitiven izvid direktnega antiglobulinskega testa (DAGT ali Coombsovega testa). To lahko ovira navzkrižno testiranje krvi in/ali lahko povzroči farmakogeno imunsko hemolitično anemijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah je bila serokonverzija DAGT pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zavicefta, zelo pogosta (ocenjeni razpon serokonverzij v študijah 3. faze je bil od 3,2 do 20,8 % pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno negativen Coombsov test in vsaj še enega med spremljanjem), a pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem pojavil pozitiven DAGT, ni bilo dokazov o hemolizi. V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ni mogoče izključiti možnosti za hemolitično anemijo. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ali po njem pojavi anemija, je treba raziskati to možnost.

Omejitve kliničnih podatkov

Klinične študije učinkovitosti in varnosti zdravila Zavicefta so izvedli le pri cIAI, cUTI in HAP (vključno z VAP).

Zapletene intraabdominalne okužbe pri odraslih

V dveh študijah pri bolnikih s cIAI je bila najpogostejša diagnoza (približno 42 %) predrtnje slepiča ali periapendikalni absces. Približno 87 % bolnikov je imelo oceno APACHE II ≤ 10 in 4 % so imeli izhodiščno bakteriemijo. Smrt se je pojavila pri 2,1 % (18/857) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zavicefta in metronidazol in pri 1,4 % (12/863) bolnikov, ki so prejeli meropenem.

V podskupini z izhodiščnim CrCL 30 do 50 ml/min se je smrt pojavila pri 16,7 % (9/54) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zavicefta in metronidazol in pri 6,8 % (4/59) bolnikov, ki so prejeli meropenem. Bolniki s CrCL 30 do 50 ml/min so prejeli nižji odmerek zdravila Zavicefta kot je trenutno priporočeno pri bolnikih v tej podskupini.

Zapletene okužbe sečil pri odraslih

V dve študiji bolnikov z zapletenimi okužbami sečil je bilo vključenih 381/1091 (34,9 %) bolnikov z zapletenimi okužbami sečil brez pielonefritisa in 710 (65,1 %) z akutnim pielonefritisom (populacija

mMITT – *microbiological modified intention to treat*). Bakteriemijo je izhodiščno imelo 81 bolnikov (7,4 %) z zapleteno okužbo sečil.

Bolnišnična pljučnica (vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja) pri odraslih

V študiji pri bolnikih z bolnišnično pljučnico je 280 od 808 bolnikov (34,7 %) imelo VAP in 40 od 808 bolnikov (5 %) bakteriemijo na začetku študije.

Bolniki z omejenimi možnostmi zdravljenja

Uporaba ceftazidima/avibaktama za okužbe z gramnegativnimi aerobnimi patogeni pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene, temelji le na izkušnjah s samim ceftazidimom in na analizah farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja za kombinacijo ceftazidim/avibaktam (glejte poglavje 5.1).

Spekter delovanja ceftazidima/avibaktama

Ceftazidim deluje le malo ali sploh nič proti večini grampozitivnih organizmov in anaerobov (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Če je znano, ali obstaja sum, da so v infekcijsko dogajanje vpleteni ti patogeni, je treba uporabiti dodatna protibakterijska zdravila.

Inhibicijski spekter avibaktama vključuje več encimov, ki inaktivirajo ceftazidim; med takšnimi so betalaktamaze razreda A in betalaktamaze razreda C po Amblerju. Avibaktam ne zavira encimov razreda B (metalo-betalaktamaz) in ne more zavreti veliko encimov razreda D (glejte poglavje 5.1).

Neobčutljivi organizmi

Dolgotrajna uporaba lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov (npr. enterokokov, gliv); to lahko zahteva prekinitev zdravljenja ali druge ustrezne ukrepe.

Moteči vplivi na laboratorijske preiskave

Ceftazidim lahko vpliva na teste za odkrivanje glikozurije, ki temeljijo na metodah z redukcijo bakra (Benedictova reakcija, Fehlingova reakcija, Clinitest), kar lahko vodi do lažno pozitivnih rezultatov. Ceftazidim ne vpliva na encimske teste glikozurije.

Prehrana z omejitvijo natrija

To zdravilo vsebuje približno 146 mg natrija na vialo, kar je enako 7,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni odmerek tega zdravila ustreza 22 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Zdravilo Zavicefta vsebuje veliko količino natrija. To je treba upoštevati v primeru uporabe zdravila Zavicefta pri bolnikih, ki so na dieti z omejeno količino natrija.

Zdravilo Zavicefta lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

Pediatrična populacija

Obstaja lahko tveganje za preveliko odmerjanje, zlasti pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 12 mesecev starosti. Pri izračunu količine odmerka, ki ga bomo dali, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Avibaktam je *in vitro* substrat prenašalcev OAT1 in OAT3, ki lahko pripomoreta k njegovemu aktivnemu privzemu iz krvnega razdelka in s tem vplivata na njegovo izločanje. Probenecid (ki močno zavira OAT) *in vitro* zavre ta prevzem za 56 do 70 % in tako lahko spremeni izločanje avibaktama.

Kliničnih študij medsebojnega delovanja avibaktama in probenecida niso izvedli, zato sočasna uporaba avibaktama in probenecida ni priporočljiva.

Avibaktam *in vitro* ni pomembno zavrl encimov citokroma P450. Avibaktam in ceftazidim v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro* nista inducirala citokroma P450. Avibaktam in ceftazidim v klinično pomembnem razponu ne zavirata glavnih ledvičnih in jetrnih prenašalcev, zato velja, da je možnost za medsebojno delovanje preko teh mehanizmov majhna.

Klinični podatki so pokazali, da med ceftazidimom in avibaktamom ter med kombinacijo ceftazidim/avibaktam in metronidazol ni medsebojnih delovanj.

Druge vrste medsebojnih delovanj

Sočasno zdravljenje z velikimi odmerki cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil, npr. aminoglikozidov ali močnih diuretikov (npr. furosemida) lahko neugodno vpliva na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Kloramfenikol je *in vitro* antagonist ceftazidima in drugih cefalosporinov. Klinični pomen tega ni znan, a zaradi možnega antagonizma *in vivo* se je treba tej kombinaciji zdravil izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije ceftazidima na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Študije avibaktama na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja brez znakov teratogenosti (glejte poglavje 5.3).

Kombinacijo ceftazidim/avibaktam se sme med nosečnostjo uporabiti le, če morebitne koristi pretehtajo možno tveganje.

Dojenje

Ceftazidim se v majhni količini izloča v materino mleko, za avibaktam pa ni znano, ali se izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja s kombinacijo ceftazidima in avibaktama, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Vplivi ceftazidima/avibaktama na plodnost pri človeku niso raziskani. Podatkov o študijah ceftazidima na živalih ni. Študije avibaktama na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi zdravila Zavicefta se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V sedmih kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze so z zdravilom Zavicefta zdravili 2024 odraslih. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 5\%$ bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zavicefta, so bili pozitiven direktni Coombsov test, navzea in driska. Navzea in driska sta bili običajno blagi ali zmerni.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih ceftazidima samega in/ali ugotovljenih v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze z zdravilom Zavicefta. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so oblikovane na podlagi neželenih učinkov in/ali potencialno klinično pomembnih laboratorijskih nepravilnosti ter so opredeljene po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ in $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 7. Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza (vključno z vulvovaginalno kandidozo in oralno kandidozo)	kolitis zaradi <i>Clostridioides difficile</i> psevdomembranski kolitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pozitiven direktni Coombsov test	eozinofilija trombocitoza trombocitopenija	nevtropenija levkopenija limfocitoza		agranulocitoza hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja		glavobol omotica	parestezije		
Srčne bolezni					Kounisov sindrom ^{a,*}
Bolezni prebavil		driska bolečine v trebuhu navzea bruhanje	dizgevizija		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana alanin-aminotransferaza zvišana aspartat-aminotransferaza zvišana alkalna fosfataza v krvi zvišana gama-glutamilttransferaza zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi			zlatenica
Bolezni kože in podkožja		makulo-papulozen izpuščaj urtikarija srbenje			toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem angioedem reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Bolezni sečil			zvišanje kreatinina v krvi zvišanje sečnine v krvi akutna poškodba ledvic	tubulointer-sticijski nefritis	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		tromboza na mestu infundiranja flebitis na mestu infundiranja zvišana telesna temperatura			

* Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja.

^a Akutni koronarni sindrom, povezan z alergijsko reakcijo.

Pediatrična populacija

Od rojstva do starosti manj kot 3 mesece

Ocena varnosti pri novorojenčkih in dojenčkih, starih manj kot 3 mesece, temelji na podatkih o varnosti iz enega kliničnega preskušanja, v katerem je 46 bolnikov (od rojstva do starosti manj kot 3 mesece) prejelo zdravilo Zavicefta. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri teh 46 pediatričnih bolnikih, skladni z znanim varnostnim profilom zdravila Zavicefta pri starejših populacijah (tj. pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece in več, ter odraslih).

Starost 3 meseci in več

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih 3 mesece in več, temelji na podatkih o varnosti iz 2 preskušanj, v katerih je 61 bolnikov s cIAI (starih od 3 let do manj kot 18 let) in 67 bolnikov s cUTI (starih od 3 mesecev do manj kot 18 let) prejelo zdravilo Zavicefta. Na splošno je bil varnostni profil pri teh 128 pediatričnih bolnikih podoben kot pri odrasli populaciji s cIAI in cUTI.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje ceftazidima/avibaktama ima lahko zaradi ceftazidimske sestavine nevrolške posledice, vključno z encefalopatijo, konvulzijami in komo.

Koncentracijo ceftazidima v serumu je mogoče zmanjšati s hemodializo ali peritonealno dializo. Štiriurna hemodializa je odstranila 55 % odmerka avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi betalaktamski antibiotiki, cefalosporini tretje generacije, oznaka ATC: J01DD52

Mehanizem delovanja

Ceftazidim z vezavo na penicilin vezavne proteine (PBP – penicillin binding proteins) zavre sintezo peptidoglikana bakterijske celične stene in tako povzroči lizo in odmrtnje bakterijske celice. Avibaktam je nebetalaktamski zaviralec betalaktamaze; deluje s tvorbo kovalentnega addukta z encimom, ki je

stabilen pri hidrolizi. Zavre betalaktamaze razreda A in razreda C po Amblerju ter nekatere encime razreda D, vključno z betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL – extended-spectrum beta-lactamases), karbapenemazami KPC in OXA-48 ter encimi AmpC. Avibaktam ne zavira encimov razreda B (metalo-betalaktamaz) in ne more zavreti veliko encimov razreda D.

Odpornost

Med mehanizme bakterijske odpornosti, ki bi potencialno lahko vplivali na ceftazidim/avibaktam, spadajo mutirani ali pridobljeni PBP, zmanjšanje permeabilnosti zunanje membrane za eno ali drugo učinkovino, aktivno izločanje ene ali druge učinkovine in betalaktamaze, ki so odporne proti zavrtju z avibaktamom in lahko hidrolizirajo ceftazidim.

Protibakterijsko delovanje v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili

In vitro študije kombinacij s ceftazidimom/avibaktamom in metronidazolom, tobramicinom, levofloksacinom, vankomicinom, linezolidom, kolistinom in tigeciklinom niso pokazale ne sinergije ne antagonizma.

Mejne vrednosti za testiranje občutljivosti

Mejni vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC - minimum inhibitory concentration), ki ju je za ceftazidim/avibaktam postavil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), si lahko ogledate na naslednji spletni strani (v angleškem jeziku):

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Ugotovljeno je, da protimikrobno delovanje ceftazidima proti specifičnim patogenom najboljše korelira z odstotkom časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ceftazidima/avibaktama ($\%fT > MIC$ ceftazidima/avibaktama). Za avibaktam je farmakokinetično-farmakodinamični indeks odstotek časa, ko je koncentracija prostega zdravila v odmernem intervalu nad prazno koncentracijo ($\%fT > C_T$).

Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

Učinkovitost je bila v kliničnih študijah dokazana proti naslednjim patogenom, ki so bili *in vitro* občutljivi za ceftazidim/avibaktam.

Zapletene intraabdominalne okužbe

Gramnegativni mikroorganizmi

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

Zapletene okužbe sečil

Gramnegativni mikroorganizmi

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

- *Pseudomonas aeruginosa*

Bolnišnična pljučnica, vključno s pljučnico zaradi uporabe respiratorja

Gramnegativni mikroorganizmi

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

Klinična učinkovitost ni ugotovljena proti naslednjim patogenom, ki so relevantni za odobrene indikacije, čeprav študije *in vitro* kažejo, da so občutljivi za ceftazidim/avibaktam, če ni pridobljenih mehanizmov odpornosti.

Gramnegativni mikroorganizmi

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

Podatki *in vitro* kažejo, da za kombinacijo ceftazidim/avibaktam niso občutljive naslednje vrste:

- *Staphylococcus aureus* (tako občutljiv kot odporen na meticilin)
- Anaerobi
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrična populacija

Od rojstva do starosti manj kot 3 mesece

Zdravilo Zavicefta so ocenili pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 3 mesece v 2-delni (del A in B), odprti, nerandomizirani klinični študiji 2a. faze pri bolnikih z domnevnimi ali potrjenimi okužbami z gramnegativnimi patogeni. V delu A so za oceno profila farmakokinetike (FK) (primarni cilj) ter oceno varnosti in prenašanja (sekundarni cilj) ceftazidima/avibaktama uporabili enkratni odmerek. V delu B so za oceno varnosti in prenašanja (primarni cilj) uporabili večkratne odmerke, medtem ko sta bila profil FK in učinkovitost sekundarni cilja. Učinkovitost je bila zgolj opisni opazovani dogodek. Stopnji klinične ozdravitve ali kliničnega izboljšanja v delu B sta bili 81,0 % (17/21) v času preskusa ozdravitve (TOC – test of cure) (ITT) in 75,0 % (12/16) ob TOC (modificirana ITT). Stopnja mikrobiološke eradikacije ali domnevne eradikacije ob TOC (mikro-ITT) je bila 80 % (8/10).

Starost 3 meseci in več

Zdravilo Zavicefta so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 18 let, v 2 enojno slepih, randomiziranih, primerjalnih kliničnih študijah 2. faze, in sicer v eni pri bolnikih s cIAI in v eni pri bolnikih s cUTI. Primarni cilj obeh študij je bil oceniti varnost in prenašanje ceftazidima-avibaktama (z metronidazolom ali brez njega). Sekundarni cilji so vključevali oceno farmakokinetike in učinkovitosti; učinkovitost je bila v obeh študijah opisni opazovani dogodek. Stopnja klinične ozdravitve ob TOC (ITT) pri pediatričnih bolnikih s cIAI je bila 91,8 % (56/61) z zdravilom Zavicefta v primerjavi s 95,5 % (21/22) z meropenomom. Stopnja mikrobiološke eradikacije ob TOC (mikro-ITT) pri pediatričnih bolnikih s cUTI je bila 79,6 % (43/54) z zdravilom Zavicefta v primerjavi s 60,9 % (14/23) s cefepimom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Vezava ceftazidima in avibaktama na človeške proteine je približno 10 % za ceftazidim in približno 8 % za avibaktam. Pri zdravih odraslih, ki so prejeli večkratne odmerke 2 g ceftazidima/0,5 g avibaktama, infundirane v 2 urah vsakih 8 ur, sta bila njuna volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 17 l (ceftazidim) in 22 l (avibaktam). Ceftazidim in avibaktam pri človeku prodirata v bronhialno epitelijsko tekočino v enaki meri in v njej dosežeta koncentracijo, ki znaša približno 30 % koncentracije v plazmi. Časovni potek koncentracij v epitelijski tekočini in plazmi je podoben.

Ceftazidim slabo prodira skozi intaktno krvno-možgansko pregrado. Če so meninge vnete, ceftazidim v cerebrospinalni tekočini doseže koncentracijo od 4 do 20 mg/l ali več. Prodiranje avibaktama skozi krvno-možgansko pregrado ni klinično raziskano, a je bila pri kuncih z vnetjem mening izpostavljenost ceftazidimu v cerebrospinalni tekočini 43 % AUC v plazmi, avibaktamu pa 38 % AUC v plazmi. Ceftazidim zlahka prehaja placento in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne presnavlja. V preparatih človeških jeter (mikrosomi in hepatociti) niso opazili presnove avibaktama. Po uporabi [¹⁴C]-avibaktama je bil glavna z zdravilom povezana snov v človeški plazmi in urinu nespremenjeni avibaktam.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) ceftazidima in avibaktama je po intravenski uporabi približno 2 uri. Ceftazidim se nespremenjen izloča v urin z glomerulno filtracijo; približno 80 do 90 % odmerka se v 24 urah pojavi v urinu. Avibaktam se nespremenjen izloča v urin z ledvičnim očistkom približno 158 ml/min; to kaže, da poleg glomerulne filtracije poteka aktivna tubulna sekrecija. Približno 97 % odmerka avibaktama se pojavi v urinu, 95 % v 12 urah. Manj kot 1 % ceftazidima se izloči z žolčem in manj kot 0,25 % avibaktama se izloči v blato.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni intravenski uporabi sta tako farmakokinetika ceftazidima kot avibaktama v raziskanem razponu (od 0,05 g do 2 g) približno linearni. Pri zdravih odraslih z normalnim delovanjem ledvic niso zabeležili opaznega kopičenja ceftazidima ali avibaktama po večkratnih intravenskih infuzijah 2 g ceftazidima/0,5 g avibaktama na 8 ur do 11 dni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Odstranjevanje ceftazidima in avibaktama je zmanjšano pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic. Povprečno se AUC avibaktama pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zviša 3,8-krat in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 7-krat, glejte poglavje 4.2.

Okvara jeter

Blaga do zmerna okvara jeter ni vplivala na farmakokinetiko ceftazidima pri osebah, ki so 5 dni prejemale 2 g ceftazidima na 8 ur intravensko in niso imele okvarjenega delovanja ledvic. Farmakokinetika ceftazidima pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni ugotovljena. Farmakokinetika avibaktama pri bolnikih s katerokoli stopnjo okvare jeter ni raziskana.

Ker v jetrih ni pomembne presnove ceftazidima in avibaktama, ni pričakovati, da bi okvara jeter bistveno spremenila sistemski očistek enega ali drugega.

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih so opazili zmanjšan očistek ceftazidima, ki je bil predvsem posledica starostnega zmanjšanja njegovega ledvičnega očistka. Po uporabi intravenskih bolusnih odmerkov 2 g ceftazidima na 12 ur pri bolnikih, starih 80 let ali več, je bil njegov povprečni eliminacijski razpolovni čas od 3,5 do 4 ure.

Po enkratnem intravensko uporabljenem odmerku 500 mg avibaktama v 30-minutni intravenski infuziji so imeli starejši bolniki daljši terminalni razpolovni čas avibaktama, kar je morda mogoče pripisati starostnemu zmanjšanju ledvičnega očistka.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko ceftazidima in avibaktama so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 18 let, z domnevno ali potrjeno okužbo po enkratnem odmerku ceftazidima 50 mg/kg in avibaktama 12,5 mg/kg pri bolnikih s telesno maso < 40 kg ali zdravila Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 grama in avibaktam 0,5 grama) pri bolnikih s telesno maso ≥ 40 kg. Plazemske koncentracije ceftazidima in avibaktama so bile podobne v vseh 4 starostnih kohortah v študiji (od 3 mesecev do < 2 leti, od 2 do < 6 let, od 6 do < 12 let in od 12 do < 18 let). Vrednosti AUC_{0-t} in C_{max} ceftazidima in avibaktama v 2 starejših kohortah (pediatrični bolniki, stari od 6 do < 18 let), pri katerih je bilo farmakokinetično vzorčenje obsežnejše, so bile podobne vrednostim, ki so jih opazili pri zdravih odraslih preskušancih z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli zdravilo Zavicefta 2 g/0,5 g. Podatke iz te študije in 2 pediatričnih študij 2. faze pri bolnikih s cIAI in cUTI so združili s FK podatki odraslih (študije 1. faze do 3. faze) za posodobitev populacijskega FK modela, ki so ga uporabili za izvedbo simulacij za oceno doseganja FK/FD ciljev. Rezultati teh simulacij so pokazali, da priporočeni režimi odmerjanja pri pediatričnih bolnikih s cIAI, cUTI in HAP/VAP, vključno s prilagajanjem odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, privedejo do sistemske izpostavljenosti in doseganja ciljnih FK/FD vrednosti, podobnih tistim pri odraslih pri odobrenem odmerku zdravila Zavicefta 2 g/0,5 g, danem v obdobju 2 ur vsakih 8 ur.

Izkušnje z uporabo ceftazidima v kombinaciji z avibaktamom pri pediatričnih skupinah, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev, so omejene. Priporočeni režimi odmerjanja temeljijo na simulacijah, ki so jih izvedli s končnimi populacijskimi FK modeli. Simulacije so dokazale, da priporočeni režimi odmerjanja privedejo do izpostavljenosti, ki so primerljive s tistimi pri drugih starostnih skupinah z > 90 % doseganjem FK/FD ciljev. Na podlagi podatkov iz zaključenih pediatričnih kliničnih preskušanj pri priporočenih režimih odmerjanja ni bilo dokazov o preveliki ali premajhni izpostavljenosti pri preskušancih, starih od 3 mesecev do < 6 mesecev.

Poleg tega so podatki zelo omejeni tudi pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do < 2 leti, z okvarjenim delovanjem ledvic ($CrCL \leq 50$ ml/min/1,73 m²), pri čemer ni podatkov iz zaključenih pediatričnih kliničnih preskušanj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Za izvedbo simulacij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so uporabili populacijske FK modele za ceftazidim in avibaktam.

Farmakokinetiko ceftazidima in avibaktama so ocenili pri 45 pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 3 mesece z domnevnimi ali potrjenimi okužbami po enkratnem in večkratnih odmerkih ceftazidima 20 mg/kg in avibaktama 5 mg/kg pri bolnikih od rojstva do starosti 28 dni (vključno z nedonošenčki) ali ceftazidima 30 mg/kg in avibaktama 7,5 mg/kg pri bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 3 mesece. Plazemske koncentracije ceftazidima in avibaktama so bile podobne v vseh starostnih kohortah. Podatke iz te študije so uporabili za posodobitev predhodnega populacijskega FK modela in izvedbo simulacij za oceno doseganja FK/FD ciljev. Te simulacije so pokazale, da priporočeni režimi odmerjanja pri donošenih novorojenčkih (gestacijska starost ≥ 37 tednov) in nedonošenčkih (gestacijska starost od 26 tednov do < 31 tednov in od 31 do < 37 tednov ter starih od 28 dni do < 3 mesece), privedejo do sistemske izpostavljenosti in doseganja ciljnih FK/FD vrednosti, podobnih tistim pri odraslih pri odobrenem odmerku zdravila Zavicefta 2 g/0,5 g, danem v obdobju 2 ur vsakih 8 ur. Podatki za nedonošenčke z gestacijsko starostjo manj kot 31 tednov iz zaključenih kliničnih preskušanj pri pediatričnih bolnikih niso na voljo, zato priporočila za odmerjanje pri tej starostni skupini temeljijo izključno na farmakokinetičnem modeliranju.

Spol in rasa

Spol in rasa nimata pomembnega vpliva na farmakokinetiko kombinacije ceftazidim/avibaktam.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ceftazidim

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti s ceftazidimom niso izvedli.

Avibaktam

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti z avibaktamom niso izvedli.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri brejih samicah kuncev, ki so dobivale avibaktam v odmerkih 300 in 1000 mg/kg/dan, so ugotavljali z odmerkom povezano zmanjšanje povprečne telesne mase plodov in zapoznelo osifikacijo; morda je bilo to povezano s toksičnostjo za samice-matere. Plazemska koncentracija ob NOAEL za mater in plod (100 mg/kg/dan) kaže zmerno do nizko mejo varnosti.

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na embrio-fetalni razvoj ali plodnost. Uporaba avibaktama med celotno brejostjo in obdobjem dojenja pri podganah ni vplivala na preživetje mladičev, njihovo rast ali razvoj, ugotovili pa so večjo pojavnost razširjenih ledvičnih mehov in sečevodov, a pri manj kot 10 % mladičev podgan, pri katerih je bila izpostavljenost $\geq 1,5$ -kratniku terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karbonat (brezvodni)

6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost zdravila Zavicefta z drugimi zdravili ni bila dokazana. Zdravila Zavicefta ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo druga zdravila, in ga ne smemo fizično dodajati takšnim raztopinam.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Suhi prašek:

3 leta

Po rekonstituciji:

Rekonstituirano vialo je treba uporabiti takoj.

Po redčenju

Infuzijske vrečke

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C .

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 4 ure pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati zgoraj navedenih.

Infuzijske brizge

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 6 ur pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 6 ur pri največ 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-ml steklena viala (iz stekla tipa 1), zaprta z gumijastim (halobutilnim) zamaškom, aluminjsko zaporo in snemljivim pokrovčkom.

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 10 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Prašek je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, nastali koncentrat pa nato takoj razredčiti pred uporabo. Rekonstituirana raztopina je blede rumena in brez delcev.

Zdravilo Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinirano zdravilo; ena viala vsebuje 2 g ceftazidima in 0,5 g avibaktama v nespremenljivem razmerju 4 : 1. Priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba upoštevati standardne aseptične postopke. Odmerke lahko pripravimo v ustrezno veliki infuzijski vrečki ali infuzijski brizgi.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotni čas od začetka rekonstitucije do dokončanja priprave na intravensko infundiranje ne sme biti daljši od 30 minut.

Navodila za pripravo odmerkov za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 8-40 mg/ml. Pred začetkom teh korakov je treba opraviti vse izračune.

- **Za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev**, so spodaj na voljo podrobni koraki za pripravo koncentracije 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov).
- **Za pediatrične bolnike od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece** so spodaj na voljo podrobni koraki za pripravo **koncentracije 10 mg/ml** (kar zadostuje v večini primerov).

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje (končna koncentracija ceftazidima mora biti **8-40 mg/ml**):
 - a) Infuzijska vrečka: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko, ki vsebuje karkoli od naslednjega: 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata.
 - b) Infuzijska brizga: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).

Glejte preglednico 8 spodaj.

Preglednica 8: Priprava odmerkov zdravila Zavicefta za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI

Odmerek zdravila Zavicefta (ceftazidim) ¹	Količina za odvzem iz rekonstituirane viala	Končna količina po redčenju v infuzijski vrečki ²	Končna količina v infuzijski brizgi ³
2 g	celotna vsebina (približno 12 ml)	od 50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	od 25 ml do 125 ml	od 25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	od 19 ml do 93 ml	od 19 ml do 50 ml
Vsi drugi odmerki	količina (ml), izračunana glede na potreben odmerek: odmerek (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske vrečke, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske brizge, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)

¹ Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

² Razredčite do končne koncentracije ceftazidima 8 mg/ml za stabilnost med uporabo do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C (tj. razredčite odmerek 2 g ceftazidima v 250 ml, odmerek 1 g ceftazidima v 125 ml, odmerek 0,75 g ceftazidima v 93 ml itd.). Vse druge koncentracije ceftazidima (od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) imajo stabilnost med uporabo do 4 ure pri največ 25 °C.

³ Razredčite do končne koncentracije ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml za stabilnost med uporabo do 6 ur pri temperaturi do največ 25 °C.

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 12 mesecev

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov). Pripravimo lahko tudi drugačne koncentracije, vendar mora biti končna koncentracija ceftazidima v razponu 8-40 mg/ml.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima **20 mg/ml**:
 - a) Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).
 - b) Potrdite izračunane vrednosti s pomočjo preglednic 9, 10 ali 11 spodaj. Prikazane vrednosti so približne, saj bo izračunane vrednosti morda treba zaokrožiti do najbližje oznake na ustrezno veliki brizgi. Upoštevajte, da preglednice NE vključujejo vseh odmerkov, ki jih je mogoče dobiti z izračunom, vendar jih lahko uporabite, da ocenite približno količino in tako preverite izračunano vrednost.

Preglednica 9: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina > 50 ml/min/1,73 m²

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 50 mg/kg 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
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 40 mg/kg ceftazidima	12	600	3,6	27
	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Preglednica 10: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 25 mg/kg	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8

ceftazidima	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 20 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Preglednica 11: Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina pripravljene raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 18,75 mg/kg ceftazidima	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
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 15 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Pediatrični bolniki od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo osnovne raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 10 mg/ml, kar zadostuje za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg, pediatričnim bolnikom od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece. Pripravi se lahko tudi drugačne koncentracije, vendar mora biti končna koncentracija ceftazidima v razponu 8-40 mg/ml.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima **10 mg/ml**:
 - a) Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da 3 ml rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko ali brizgo, ki vsebuje 47 ml vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje), da dobite končni volumen 50 ml.

- b) Temeljito premešajte (npr. nežno obračajte infuzijsko vrečko ali z uporabo priključka za brizgo nežno povlecite raztopino naprej in nazaj vsaj 5-krat med 2 brizgama).
- c) Prenesite ustrezen volumen osnovne **10 mg/ml** raztopine ceftazidima v infuzijsko brizgo. Za volumen osnovne raztopine, ki jo morate prenesti v infuzijsko brizgo za dajanje, glejte preglednico 12 spodaj. Prikazane vrednosti so približne, saj jih bo morda treba zaokrožiti do najbližje oznake na ustrezno veliki brizgi.
- Upoštevajte, da preglednice NE vključujejo vseh odmerkov, ki jih je mogoče dobiti z izračunom, vendar jih lahko uporabite, da ocenite približni volumen in tako preverite izračunano vrednost.

Preglednica 12: Odmerjanje zdravila Zavicefta pri pediatričnih bolnikih od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece z uporabo 50 ml osnovne raztopine zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 10 mg/ml), pripravljene s 3 ml rekonstituirane raztopine, ki ste jo odvzeli iz vial in ji dodali 47 ml vehikla.

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Volumen 10 mg/ml (ceftazidima) osnovne raztopine za dajanje (ml)
Donošeni dojenčki (nosečnost ≥ 37 tednov) od > 28 dni do < 3 mesecev ALI Nedonošenčki od > 44 tednov do < 53 tednov PMA 30 mg/kg ceftazidima	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
Donošeni novorojenčki (nosečnost ≥ 37 tednov) od rojstva do ≤ 28 dni ALI Nedonošenčki od 26 do ≤ 44 tednov PMA 20 mg/kg ceftazidima	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1109/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. junij 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 11. februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
ceftazidim/avibaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje ceftazidim pentahidrat, ki ustreza 2 g ceftazidima, in natrijev avibaktamat, ki ustreza 0,5 g avibaktama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje veliko količino natrija (za dodatne podrobnosti glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Pred uporabo razredčite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1109/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g prašek za koncentrat
ceftazidim/avibaktam
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

ceftazidim 2 g/avibaktam 0,5 g

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zavicefta 2 g/0,5 g prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje ceftazidim/avibaktam

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zavicefta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zavicefta
3. Kako uporabljati zdravilo Zavicefta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zavicefta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zavicefta in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zavicefta

Zdravilo Zavicefta je antibiotično zdravilo, ki vsebuje dve učinkovini: ceftazidim in avibaktam.

- Ceftazidim spada v skupino antibiotikov, imenovanih "cefalosporini". Uniči lahko številne vrste bakterij.
- Avibaktam je zaviralec beta-laktamaze in ceftazidimu pomaga, da uniči bakterije, ki jih sam ne more uničiti.

Za kaj uporabljamo zdravilo Zavicefta

Zdravilo Zavicefta se uporablja pri odraslih in pediatričnih bolnikih od rojstva dalje za zdravljenje:

- okužb želodca in črevesa (okužb v trebuhu),
- okužb mehurja ali ledvic, ki jih imenujemo "okužbe sečil",
- okužbe pljuč, ki jo imenujemo "pljučnica",
- okužb z bakterijami, ki jih drugi antibiotiki morda ne morejo uničiti.

Zdravilo Zavicefta se uporablja pri odraslih za zdravljenje okužb krvi, povezanih z okužbami v trebuhu, okužbami sečil ali pljučnico.

Kako deluje zdravilo Zavicefta

Zdravilo Zavicefta deluje tako, da uniči določene vrste bakterij, ki lahko povzročijo hude okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zavicefta

Ne uporabljajte zdravila Zavicefta:

- če ste alergični na ceftazidim, avibaktam ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na druge cefalosporinske antibiotike.
- če ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo na druge antibiotike, ki spadajo v skupino penicilinov ali karbapenemov.

Ne uporabljajte zdravila Zavicefta, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Zavicefta posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zavicefta se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli kakršnokoli alergijsko reakcijo (tudi če je bil to le izpuščaj na koži) na druge antibiotike, ki spadajo v skupino penicilinov ali karbapenemov.
- če imate težave z ledvicami - vam bo zdravnik lahko predpisal nižji odmerek zdravila, da bo prepričan, da ne prejmete prevelikega odmerka zdravila. To bi lahko povzročilo simptome, kot so napadi, podobni epileptičnim (glejte poglavje **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zavicefta, kot bi smeli**).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred uporabo zdravila Zavicefta posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če se vam med zdravljenjem pojavi driska, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Druge okužbe

Obstaja majhna verjetnost, da se vam med zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ali po zdravljenju z njim pojavi drugačna okužba, ki jo povzročajo druge bakterije. To vključuje kandidozo (glivično okužbo v ustih ali predelu spolovil).

Laboratorijske preiskave

Če boste morali opraviti kakšne preiskave, morate zdravniku povedati, da dobivate zdravilo Zavicefta. Lahko se namreč zgodi, da boste imeli zaradi tega zdravila nenormalen izvid preiskave, imenovane "DAGT" oz. "Coombsov test". Ta preiskava ugotavlja protitelesa, ki delujejo proti vašim lastnim rdečim krvnim celicam.

Zdravilo Zavicefta lahko vpliva tudi na rezultate nekaterih preiskav za sladkor v urinu. Povejte osebi, ki ji oddate vzorec urina, da prejimate zdravilo Zavicefta.

Druga zdravila in zdravilo Zavicefta

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo.

Pred uporabo zdravila Zavicefta se posvetujte z zdravnikom, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- antibiotik, imenovan kloramfenikol,
- vrsto antibiotikov, imenovanih aminoglikozidi – na primer gentamicin, tobramicin,
- tablete za odvajanje vode, imenovane furosemid,
- zdravilo proti protinu, imenovano probenecid.

Če kaj od naštetega velja za vas, morate pred uporabo zdravila Zavicefta o tem obvestiti zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zavicefta vam lahko povzroči omotico. To lahko neugodno vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil, orodij in strojev.

Zdravilo Zavicefta vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje približno 146 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 7,3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Če potrebujete 3 ali več vial na dan v daljšem časovnem obdobju, zlasti če so vam svetovali prehrano z nizko vsebnostjo soli (natrija), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

3. Kako uporabljati zdravilo Zavicefta

Zdravilo Zavicefta vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Koliko zdravila uporabiti

Priporočeni odmerek za odrasle je ena viala (2 g ceftazidima in 0,5 g avibaktama) na 8 ur. Odmerek za pediatrične bolnike od rojstva dalje bo zdravnik izračunal glede na telesno maso in starost otroka.

Zdravilo se daje kot infuzija v veno; infundiranje običajno traja približno 2 uri.

Zdravljenje po navadi traja od 5 do 14 dni, odvisno od vrste okužbe, ki jo imate, in vašega odziva na zdravilo.

Osebe, ki imajo težave z ledvicami

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek. Zdravilo Zavicefta se namreč izloča iz telesa skozi ledvice.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zavicefta, kot bi smeli

Zdravilo Zavicefta vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi dobili napačen odmerek. Toda če imate neželene učinke, ali če menite, da ste dobili preveč zdravila Zavicefta, to nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri. Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Zavicefta, bi lahko to imelo učinek na možgane in povzročilo napade, podobne epileptičnim ali komo.

Če ste izpustili odmerek zdravila Zavicefta

Če menite, da ste izpustili odmerek, morate to takoj povedati zdravniku ali medicinski sestri.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- Hude alergijske reakcije – med znaki so nenadna oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika, hud izpuščaj ali druge hude kožne reakcije, težko požiranje ali težko dihanje, ali nenadna bolečina v prsnem košu (ki je lahko znak Kounisovega sindroma). Te reakcije so lahko smrtno nevarne.
- Drisko, ki se slabša ali ne mine, ali blato, ki vsebuje kri ali sluz – driska se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom Zavicefta ali po koncu zdravljenja z njim. Če se to zgodi, ne jemljite zdravil, ki ustavijo ali upočasnijo gibanje črevesa.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od zgoraj naštetih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nenormalen izvid preiskave, imenovane "DAGT" oz. "Coombsov test". Ta preiskava ugotavlja protitelesa, ki delujejo proti vašim lastnim rdečim krvnim celicam. Obstaja verjetnost, da to povzroči anemijo (zaradi katere lahko občutite utrujenost) in zlatenico (porumenelost kože in oči).

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glivične okužbe, vključno z okužbami v ustih in nožnici
- sprememba števila nekaterih vrst krvnih celic (imenovanih "eozinofilci" in "trombociti") – pokaže se na preiskavah krvi
- glavobol
- omotica
- slabost (navzea) ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- driska
- zvišanje ravni nekaterih encimov, ki jih proizvajajo jetra – pokaže se na preiskavah krvi
- dvignjen in srbeč izpuščaj na koži ("koprivnica")
- srbenje
- pordelost, bolečina ali oteklost na mestu, kjer ste zdravilo Zavicefta dobili v veno
- zvišana telesna temperatura

Občasni: (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečanje števila določene vrste krvnih celic (imenovanih "limfociti") – pokaže se na preiskavah krvi
- zmanjšanje števila nekaterih vrst krvnih celic (imenovanih "levkociti") – pokaže se na preiskavah krvi
- mravljinčenje ali omrtvičenost
- slab okus v ustih
- zvišanje ravni določenih snovi v krvi (imenovanih "kreatinin" in "sečnina"). Ti snovi kažeta, kako dobro vam delujejo ledvice

Zelo redki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- oteklost v delu ledvice, ki zmanjša njeno normalno delovanje

Neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bistveno zmanjšanje vrste belih krvnih celic, ki premagujejo okužbe – pokaže se na preiskavi krvi
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (hemolitična anemija) – pokaže se na preiskavi krvi
- huda alergijska reakcija (glejte **Resni neželeni učinki**, zgoraj)
- porumenelost očesnih beločnic ali kože
- nenaden pojav hudega izpuščaja, mehurjev ali lupljenja kože, lahko skupaj z močno zvišano telesno temperaturo ali bolečinami v sklepih (to so lahko znaki resnejših motenj, na primer toksične epidermalne nekrolize, Stevens-Johnsonovega sindroma, multififormnega eritema ali stanja, ki ga imenujemo "reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi" [DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms])
- oteklost pod kožo, zlasti na ustnicah in okrog oči

Če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zavicefta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zavicefta

- Učinkovini sta ceftazidim in avibaktam. Ena viala vsebuje ceftazidim pentahidrat, ki ustreza 2 g ceftazidima, in natrijev avibaktamat, ki ustreza 0,5 g avibaktama.
- Druga sestavina zdravila je natrijev karbonat (brezvodni) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Zavicefta vsebuje natrij").

Izgled zdravila Zavicefta in vsebina pakiranja

Zdravilo Zavicefta je bel do rumen prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali. Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Preden predpišete to zdravilo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Kompatibilnost zdravila Zavicefta z drugimi zdravili ni bila dokazana. Zdravila Zavicefta ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo druga zdravila, in ga ne smemo fizično dodajati takšnim raztopinam.

Prašek je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, nastali koncentrat pa nato takoj razredčiti pred uporabo. Rekonstituirana raztopina je blede rumena in brez delcev.

Za rekonstitucijo previdno premešajte in se prepričajte, ali se je celotna vsebina povsem raztopila. Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev.

Infuzijske vrečke

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C.

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 4 ure pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati zgoraj navedenih.

Infuzijske brizge

Če intravensko raztopino pripravimo z vehikli, navedenimi v poglavju 6.6 (koncentracija ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml), sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani (od prvega preboda viala) do 6 ur pri največ 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 6 ur pri največ 25 °C.

Zdravilo Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinirano zdravilo; ena viala vsebuje 2 g ceftazidima in 0,5 g avibaktama v nespremenljivem razmerju 4 : 1. Priporočila za odmerjanje temeljijo samo na ceftazidimski sestavini.

Za pripravo in dajanje raztopine je treba upoštevati standardne aseptične postopke. Odmerke lahko pripravimo v ustrezno veliki infuzijski vrečki ali infuzijski brizgi.

Nastalo raztopino je treba infundirati 120 minut.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotni čas od začetka rekonstitucije do dokončanja priprave na intravensko infundiranje ne sme biti daljši od 30 minut.

Navodila za pripravo odmerkov za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 8-40 mg/ml. Pred začetkom teh korakov je treba opraviti vse izračune.

- **Za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev**, so spodaj na voljo podrobni koraki za pripravo koncentracije 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov).
- **Za pediatrične bolnike od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece** so spodaj na voljo podrobni koraki za pripravo koncentracije 10 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov).

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da nastane bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje (končna koncentracija ceftazidima mora biti **8-40 mg/ml**):
 - a) Infuzijska vrečka: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko, ki vsebuje karkoli od naslednjega: 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata.
 - b) Infuzijska brizga: Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).

Glejte preglednico spodaj.

Priprava odmerkov zdravila Zavicefta za odrasle in pediatrične bolnike v INFUZIJSKI VREČKI ali INFUZIJSKI BRIZGI.

Odmerek zdravila Zavicefta (ceftazidim) ¹	Količina za odvzem iz rekonstituirane viala	Končna količina po redčenju v infuzijski vrečki ²	Končna količina v infuzijski brizgi ³
2 g	celotna vsebina (približno 12 ml)	od 50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	od 25 ml do 125 ml	od 25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	od 19 ml do 93 ml	od 19 ml do 50 ml
Vsi drugi odmerki	količina (ml), izračunana glede na potrební odmerek: odmerek (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske vrečke, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)	količina (ml) bo odvisna od velikosti infuzijske brizge, ki je na voljo, in želene končne koncentracije (ta mora biti 8-40 mg/ml ceftazidima)

¹ Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

² Razredčite do končne koncentracije ceftazidima 8 mg/ml za stabilnost med uporabo do 12 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato do 4 ure pri največ 25 °C (tj. razredčite odmerek 2 g ceftazidima v 250 ml, odmerek 1 g ceftazidima v 125 ml, odmerek 0,75 g ceftazidima v 93 ml itd.). Vse druge koncentracije ceftazidima (od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) imajo stabilnost med uporabo do 4 ure pri največ 25 °C.

³ Razredčite do končne koncentracije ceftazidima od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml za stabilnost med uporabo do 6 ur pri temperaturi do največ 25 °C.

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 12 mesecev

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 20 mg/ml (kar zadostuje v večini primerov). Pripravimo lahko tudi drugačne koncentracije, vendar mora biti končna koncentracija ceftazidima v razponu 8-40 mg/ml.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima **20 mg/ml**:
 - a) Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da ustrezno izračunano količino rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko brizgo, skupaj z zadostno količino vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje).

- b) Potrdite izračunane vrednosti s pomočjo preglednic spodaj. Prikazane vrednosti so približne, saj bo izračunane vrednosti morda treba zaokrožiti do najbližje oznake na ustrezno veliki brzgi. Upoštevajte, da preglednice NE vključujejo vseh odmerkov, ki jih je mogoče dobiti z izračunom, vendar jih lahko uporabite, da ocenite približno količino in tako preverite izračunano vrednost.

Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz vial (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 50 mg/kg 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
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 40 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz vial (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 25 mg/kg ceftazidima	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
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 20 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Priprava zdravila Zavicefta (končna koncentracija ceftazidima 20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare od 3 do 12 mesecev, z očistkom kreatinina od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Količina rekonstituirane raztopine za odvzem iz viala (ml)	Količina vehikla, ki ga je treba dodati za mešanje (ml)
Od 6 mesecev do 12 mesecev 18,75 mg/kg ceftazidima	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
Od 3 mesecev do < 6 mesecev 15 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.

Pediatrični bolniki od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece

OPOMBA: Postopek v nadaljevanju opisuje korake za pripravo osnovne raztopine za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima 10 mg/ml, kar zadostuje za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg, pediatričnim bolnikom od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece. Pripravi se lahko tudi drugačne koncentracije, vendar mora biti končna koncentracija ceftazidima v razponu 8-40 mg/ml.

1. Pripravite **rekonstituirano raztopino (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
 - c) **Potem** ko se zdravilo raztopi, skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal (to je pomembno za ohranitev sterilnosti zdravila).
2. Pripravite **končno raztopino** za infundiranje s končno koncentracijo ceftazidima **10 mg/ml**:
 - a) Rekonstituirano raztopino dodatno razredčite, tako da 3 ml rekonstituirane raztopine prenesete v infuzijsko vrečko ali brizgo, ki vsebuje 47 ml vehikla (0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje), da dobite končni volumen 50 ml.
 - b) Temeljito premešajte (npr. nežno obračajte infuzijsko vrečko ali z uporabo priključka za brizgo nežno povlecite raztopino naprej in nazaj vsaj 5-krat med 2 brizgama).
 - c) Prenesite ustrezen volumen osnovne **10 mg/ml** raztopine ceftazidima v infuzijsko brizgo. Za volumen osnovne raztopine, ki jo morate prenesti v infuzijsko brizgo za dajanje, glejte preglednico spodaj. Prikazane vrednosti so približne, saj jih bo morda treba zaokrožiti do najbližje oznake na ustrezno veliki brizgi.
Upoštevajte, da preglednice NE vključujejo vseh odmerkov, ki jih je mogoče dobiti z izračunom, vendar jih lahko uporabite, da ocenite približni volumen in tako preverite izračunano vrednost.

Odmerjanje zdravila Zavicefta pri pediatričnih bolnikih od rojstva (vključno z nedonošenimi) do starosti < 3 mesece z uporabo 50 ml osnovne raztopine zdravila Zavicefta (končna koncentracija

ceftazidima 10 mg/ml), pripravljene s 3 ml rekonstituirane raztopine, ki ste jo odvzeli iz vial in ji dodali 47 ml vehikla.

Starost in odmerek zdravila Zavicefta (mg/kg) ¹	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg ceftazidima)	Volumen 10 mg/ml (ceftazidima) osnovne raztopine za dajanje (ml)
Donošeni dojenčki (nosečnost ≥ 37 tednov) od > 28 dni do < 3 mesecev ALI Nedonošenčki od > 44 tednov do < 53 tednov PMA 30 mg/kg ceftazidima	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Donošeni novorojenčki (nosečnost ≥ 37 tednov) od rojstva do ≤ 28 dni ALI Nedonošenčki od 26 do ≤ 44 tednov PMA 20 mg/kg ceftazidima	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 Samo na podlagi ceftazidimske sestavine.