BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller ceftazidimpentahydrat motsvarande 2 g ceftazidim och avibaktam-natrium motsvarande 0,5 g avibaktam.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 167,3 mg ceftazidim och 41,8 mg avibaktam (se avsnitt 6.6).

Hjälpämnen med känd effekt:

Zavicefta innehåller ungefär 146 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zavicefta är avsett för vuxna och pediatriska patienter från födseln för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Komplicerade urinvägsinfektioner (cUVI), inklusive pyelonefrit
- Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Behandling av vuxna patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller som misstänks ha ett samband med, någon av infektionerna som anges ovan.

Zavicefta är även avsett för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos vuxna och pediatriska patienter från födseln med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel

4.2 Dosering och administreringssätt

Det rekommenderas att Zavicefta bör användas vid behandling av infektioner som orsakas av aeroba gramnegativa organismer hos vuxna och pediatriska patienter från födseln med begränsade behandlingsmöjligheter endast efter konsultation med läkare som har tillbörlig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dosering för vuxna med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabell 1 visar den rekommenderade intravenösa dosen för vuxna med en beräknad kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Tabell 1: Rekommenderad dos för vuxna med en beräknad CrCl > 50 ml/min[1]

Typ av infektion	Dos av ceftazidim/avibaktam	Frekvens	Infusionstid	Behandlingstid
Komplicerade intraabdominella infektioner [2,3]	2 g/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	5-14 dagar
cUVI, inklusive pyelonefrit[3]	2 g/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	5-10 dagar[4]
Sjukhusförvärvad pneumoni/ventilator-associerad pneumoni[3]	2 g/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	7-14 dagar
Bakteriemi associerad med, eller som misstänks vara associerad med, någon av infektionerna som anges ovan	2 g/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	Behandlingstiden ska fastställas beroende på infektionsställe.
Infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ[2,3]	2 g/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	Med hänsyn tagen till infektionens svårighetsgrad, patogener och patientens kliniska och bakteriologiska utveckling[5]

[1] CrCl beräknas med Cockcroft-Gaults formel.
[2] Används i kombination med metronidazol när anaeroba patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[3] Ska användas i kombination med ett antibakteriellt medel mot Grampositiva patogener när dessa är kända för att eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[4] Den sammanlagda behandlingstiden som anges kan inkludera intravenöst Zavicefta följt av lämplig oral behandling.
[5] Erfarenheten av användning av Zavicefta i mer än 14 dagar är mycket begränsad.

Dosering för pediatriska patienter med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m^2

Tabell 2 visar rekommenderade intravenösa doser för pediatriska patienter med beräknad kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m^2 (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Tabell 2: Rekommenderad dos för pediatriska patienter från 3 månaders ålder med beräknad CrCl[1] > 50 ml/min/1,73 m^2

Typ av infektion	Ålders-grupp[8]	Dos av **ceftazidim**/ avibaktam[7]	Frekvens	Infusions-tid	Behandlingstid
Komplicerade intra-abdominella infektioner[2,3] ELLER cUVI, inklusive pyelonefrit[3] ELLER Sjukhus-förvärvad pneumoni/ ventilator-associerad pneumoni[3] ELLER Infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlings-alternativ (LTO)[2,3]	6 månader till < 18 år	**50 mg/kg**/12,5 mg/kg **till högst** **2 g**/0,5 g	Var 8:e timme	2 timmar	Komplicerade intraabdominella infektioner: 5–14 dagar cUVI[4]: 5–14 dagar Sjukhusförvärvad pneumoni/ventilator-associerad pneumoni: 7–14 dagar LTO: Med hänsyn tagen till infektionens svårighetsgrad, patogen(er) och patientens kliniska och bakteriologiska utveckling[5]
			Var 8:e timme	2 timmar	
	3 månader till < 6 månader[6]	**40 mg/kg**/10 mg/kg	Var 8:e timme	2 timmar	

[1] CrCl beräknas med Schwartz Bedside-formel.
[2] Används i kombination med metronidazol när anaeroba patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[3] Ska användas i kombination med ett antibakteriellt medel mot grampositiva patogener när dessa är kända för att eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[4] Den sammanlagda behandlingstiden som anges kan inkludera intravenös Zavicefta följt av lämplig oral behandling.
[5] Erfarenheten av användning av Zavicefta i mer än 14 dagar är mycket begränsad.
[6] Erfarenheten av användning av Zavicefta hos pediatriska patienter i åldern 3 månader till < 6 månader är begränsad (se avsnitt 5.2.)
[7] Ceftazidim/avibaktam är ett kombinationspreparat i ett fast 4:1-förhållande och doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten (se avsnitt 6.6).
[8] De pediatriska patienter som studerades från 3 till 12 månaders ålder var fullgångna (≥ 37 graviditetsveckor).

Tabell 3: Rekommenderad dos för pediatriska patienter som är yngre än 3 månader[9]

Typ av infektion	Åldersgrupp		Dos av **ceftazidim**/ avibaktam[5]	Fre-kvens	Infusions-tid	Behandlings-tid
Komplicerade intra-abdominella infektioner[1,2] ELLER cUVI, inklusive pyelonefrit[2] ELLER Sjukhus-förvärvad pneumoni/ ventilator-associerad pneumoni[2] ELLER Infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlings-alternativ (LTO)[1,2]	Fullgångna nyfödda och spädbarn	> 28 dagar till < 3 månader	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg	Var 8:e timme	2 timmar	Komplicerade intra-abdominella infektioner: 5–14 dagar cUVI[3]: 5–14 dagar Sjukhus-förvärvad pneumoni/ ventilator-associerad pneumoni: 7–14 dagar LTO: Med hänsyn tagen till infektionens svårig-hetsgrad, patogen(er) och patientens kliniska och bakterio-logiska utveckling[4]
		Från födsel till ≤ 28 dagar	**20 mg/kg**/5 mg/kg			
	Prematura nyfödda och spädbarn[6]	> 44 veckors till < 53 veckors PMÅ[7]	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg	Var 8:e timme	2 timmar	
		31 till ≤ 44 veckors PMÅ[7]	**20 mg/kg**/5 mg/kg			
		26 till < 31 veckors PMÅ[7,8]	**20 mg/kg**/5 mg/kg	Var 12:e timme	2 timmar	

[1] Används i kombination med metronidazol när anaeroba patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[2] Ska användas i kombination med ett antibakteriellt medel mot grampositiva patogener när dessa är kända för att eller misstänks bidra till den infektiösa processen.
[3] Den sammanlagda behandlingstiden som anges kan inkludera intravenös Zavicefta följt av lämplig oral behandling.
[4] Erfarenheten av användning av Zavicefta i mer än 14 dagar är mycket begränsad.
[5] Ceftazidim/avibaktam är ett kombinationspreparat i ett fast 4:1-förhållande och doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten (se avsnitt 6.6).
[6] Prematur definieras som < 37 graviditetsveckor.
[7] Postmenstruell ålder.
[8] Dosrekommendationerna för patienter 26 till < 31 veckors PMÅ baseras endast på farmakokinetisk modellering (se avsnitt 5.2).
[9] Patienter med serumkreatinin vid eller under övre normalgränsen för ålder.

Särskilda patientgrupper

Äldre
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Tabell 4 visar de rekommenderade dosjusteringarna för vuxna med beräknad CrCl ≤ 50 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosering för vuxna med CrCl ≤ 50 ml/min

Tabell 4: Rekommenderad dos för vuxna med beräknad CrCl[1] ≤ 50 ml/min

Åldersgrupp	Beräknad CrCl (ml/min)	Dos av **ceftazidim**/avibaktam[2,4]	Frekvens	Infusionstid
Vuxna	31–50	**1 g**/0,25 g	Var 8:e timme	2 timmar
	16–30	**0,75 g**/0,1875 g	Var 12:e timme	
	6–15		Var 24:e timme	
	Terminal njursvikt med eller utan hemodialys[3]		Var 48:e timme	

[1] CrCl beräknas med Cockcroft-Gaults formel.
[2] Dosrekommendationerna baseras på farmakokinetisk modellering (se avsnitt 5.2).
[3] Ceftazidim och avibaktam avlägsnas vid hemodialys (se avsnitt 4.9 och 5.2). Under hemodialysdagarna ska doseringen av Zavicefta ske efter slutförd hemodialys.
[4] Ceftazidim/avibaktam är ett kombinationspreparat i ett fast 4:1-förhållande och doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten (se avsnitt 6.6).

Tabell 5 och tabell 6 visar de rekommenderade dosjusteringarna för pediatriska patienter med beräknad CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m^2 enligt olika åldersgrupper (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosering för pediatriska patienter ≥ 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

Tabell 5: Rekommenderad dos för pediatriska patienter i åldern 2 år till < 18 år med beräknad CrCl[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

Åldersgrupp	Beräknad CrCl (ml/min/1,73 m^2)	Dos av **ceftazidim**/avibaktam[2,4]	Frekvens	Infusionstid
Pediatriska patienter i åldern 2 år till < 18 år	31–50	**25 mg/kg**/6,25 mg/kg **till högst** **1 g**/0,25 g	Var 8:e timme	2 timmar
	16–30	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg **till högst** **0,75 g**/0,1875 g	Var 12:e timme	
	6–15		Var 24:e timme	
	Terminal njursvikt med eller utan hemodialys3		Var 48:e timme	

[1] CrCl beräknas med Schwartz Bedside-formel.
[2] Dosrekommendationerna baseras på farmakokinetisk modellering (se avsnitt 5.2).
[3] Ceftazidim och avibaktam avlägsnas vid hemodialys (se avsnitt 4.9 och 5.2). Under hemodialysdagarna ska doseringen av Zavicefta ske efter slutförd hemodialys.
[4] Ceftazidim/avibaktam är ett kombinationspreparat i ett fast 4:1-förhållande och doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten (se avsnitt 6.6).

Dosering för pediatriska patienter från 3 månader till < 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabell 6: Rekommenderad dos för pediatriska patienter från 3 månader till < 2 år med beräknad CrCl[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Ålders-grupp[4]	Beräknad CrCl (ml/min/1,73 m²)	Dos av **ceftazidim**/avibaktam[2,3]	Frekvens	Infusions-tid
6 månader till < 2 år	31 till 50	**25 mg/kg**/6,25 mg/kg	Var 8:e timme	2 timmar
3 till < 6 månader		**20 mg/kg**/5 mg/kg	Var 8:e timme	
6 månader till < 2 år	16 till 30	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg	Var 12:e timme	
3 till < 6 månader		**15 mg/kg**/3,75 mg/kg	Var 12:e timme	

[1] Beräknas med Schwartz Bedside-formel.
[2] Dosrekommendationerna baseras på farmakokinetisk modellering (se avsnitt 5.2).
[3] Ceftazidim/avibaktam är ett kombinationspreparat i ett fast 4:1-förhållande och doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten (se avsnitt 6.6).
[4] De pediatriska patienter som studerades från 3 till 12 månaders ålder var fullgångna (≥ 37 graviditetsveckor).

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera en dosregim för pediatriska patienter i åldern 3 månader till < 2 år med CrCl < 16 ml/min/1,73 m².

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera en dosregim för pediatriska patienter från födseln till 3 månader med tecken på nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zavicefta administreras via intravenös infusion under 120 minuter med en lämplig infusionsvolym (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot någon antibiotika av typen cefalosporiner.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av β-laktamantibiotika (t.ex. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och i vissa fall livshotande överkänslighetsreaktioner är möjliga (se avsnitt 4.3 och 4.8). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med Zavicefta omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas omedelbart.

Det har rapporterats om överkänslighetsreaktioner som utvecklades till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas huruvida patienten har en historik med överkänslighetsreaktioner mot ceftazidim, andra cefalosporiner eller någon annan typ av β-laktamantibiotika. Extra vaksamhet krävs om ceftazidim/avibaktam ges till patienter med en historik av mindre allvarliga överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer.

Clostridioides difficile-associerad diarré

Clostridioides difficile-associerad diarré har rapporterats vid behandling med ceftazidim/avibaktam och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Diagnosen bör övervägas hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av Zavicefta (se avsnitt 4.8). Överväg att avbryta behandlingen med Zavicefta och administrera specifik behandling för *Clostridioides difficile.* Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Nedsatt njurfunktion

Ceftazidim och avibaktam elimineras via njurarna. Dosen bör därför minskas enligt graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2). Neurologiska sequelae, såsom tremor, myoklonus, icke-konvulsivt status epilepticus, kramper, encefalopati och koma har ibland rapporterats med ceftazidim då dosen inte har reducerats för patienter med nedsatt njurfunktion.

För patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas noggrann övervakning av beräknad kreatininclearance. Hos en del patienter kan kreatininclearance beräknad från serumkreatinin förändras snabbt, speciellt i ett tidigt skede av behandling av infektionen.

Nefrotoxicitet

Samtidig behandling med höga doser cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel som aminoglykosider eller potenta diuretika (t.ex. furosemid) kan påverka njurfunktionen negativt.

Serokonversion av direkt antiglobulintest (DAT eller Coombs test) och potentiell risk för hemolytisk anemi

Användning av ceftazidim/avibaktam kan orsaka utveckling av ett positivt direkt antiglobulintest (DAT eller Coombs test), som kan interferera med korstest av blod och/eller kan orsaka läkemedelsinducerad immunhemolytisk anemi (se avsnitt 4.8). Även om DAT-serokonversion ofta förekom hos patienter som fick Zavicefta i kliniska studier (den beräknade frekvensen serokonversion i fas 3-studier var 3,2 % till 20,8 % hos patienter med negativa Coombs test vid baslinjen och vid minst ett uppföljningstest), fanns ingen evidens för hemolys hos patienter som utvecklade ett positivt DAT på behandling. Möjligheten för att hemolytisk anemi kan uppträda i samband med Zavicefta-behandling kan dock inte uteslutas. Patienter som drabbas av anemi under eller efter behandling med Zavicefta bör undersökas för denna möjlighet.

Begränsningar för kliniska data

Kliniska effekt- och säkerhetsstudier av Zavicefta har utförts vid komplicerade intraabdominella infektioner, cUVI och sjukhusförvärvad pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni).

Komplicerade intraabdominella infektioner hos vuxna
I två studier av patienter med komplicerade intraabdominella infektioner var den vanligaste diagnosen

(cirka 42 %) perforation av appendix eller peri-appendikulär abscess. Ungefär 87 % av patienterna hade ≤10 APACHE II-poäng och 4 % hade bakteriemi vid baslinjen. Dödsfall förekom hos 2,1 % (18/857) av patienterna som fick Zavicefta och metronidazol och hos 1,4 % (12/863) av patienterna som fick meropenem.

Inom en subgrupp med CrCl på 30 till 50 ml/min vid baslinjen förekom dödsfall hos 16,7 % (9/54) av patienterna som fick Zavicefta och metronidazol och hos 6,8 % (4/59) av patienterna som fick meropenem. Patienter med CrCl på 30 till 50 ml/min fick en lägre dos Zavicefta än den som för närvarande rekommenderas för patienter i denna subgrupp.

Komplicerade urinvägsinfektioner hos vuxna
I två studier av patienter med cUVI, hade 381/1091 (34,9 %) patienter cUVI utan pyelonefrit medan 710 (65,1 %) hade akut pyelonefrit (mMITT-population). Sammanlagt 81 cUVI-patienter (7,4 %) hade bakteriemi vid baslinjen.

Sjukhusförvärvad pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni) hos vuxna
I en enskild studie på patienter med nosokomial pneumoni hade 280/808 (34,7 %) ventilatorassocierad pneumoni och 40/808 (5 %) hade bakteremisk pneumoni vid baslinjen.

Patienter med begränsade behandlingsalternativ
Användningen av ceftazidim/avibaktam för att behandla patienter med infektioner på grund av gramnegativa aeroba patogener som har begränsade behandlingsalternativ baseras på erfarenheten av ceftazidim ensamt och på analyser av det farmakokinetiska-farmakodynamiska förhållandet för ceftazidim/avibaktam (se avsnitt 5.1).

Aktivitetsspektrum för ceftazidim/avibaktam

Ceftazidim har ringa eller ingen aktivitet mot majoriteten av grampositiva organismer och anaerober (se avsnitt 4.2 och 5.1). Ytterligare antibakteriella läkemedel ska användas när dessa patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen.

Den inhiberande spektrat av avibaktam inkluderar många av de enzymer som inaktiverar ceftazidim, inklusive Ambler klass A β-laktamaser och klass C β-laktamaser. Avibaktam inhiberar inte klass B-enzymer (metallo-β-laktamaser) och kan inte inhibera flera av klass D-enzymerna (se avsnitt 5.1).

Icke-känsliga organismer

Längre användning kan orsaka överväxt av icke-känsliga organismer (t.ex. enterokocker, svamp) som kan kräva avbrott i behandlingen eller andra lämpliga åtgärder.

Interferens med laboratorietester

Ceftazidim kan påverka kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) för detektion av glykosuri som leder till falskt positivt resultat. Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade tester för glykosuri.

Natriumreducerad kost

Detta läkemedel innehåller ungefär 146 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 7,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) på 2 g natrium för en vuxen.

Den dagliga maxdosen av detta läkemedel motsvarar 22 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium. Zavicefta anses ha en hög natriumhalt. Detta bör beaktas när Zavicefta administreras till patienter som får natriumreducerad kost.

Zavicefta kan spädas med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 6.6) och det ska beaktas i relation till den totala natriummängden från alla källor som administreras till patienten.

Pediatrisk population

Det finns en potentiell risk för överdosering, i synnerhet för pediatriska patienter från födseln till yngre än 12 månader. Försiktighet ska iakttas vid beräkning av dosens administreringsvolym (se avsnitt 4.9 och 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro är avibaktam ett substrat till transportörerna OAT1 och OAT3 vilka kan bidra till den aktiva upptagningen av avibaktam från blodet och därmed påverka dess utsöndring. Probenecid (en kraftig OAT-hämmare) hämmar detta upptag med 56 % till 70 % *in vitro* och kan därför möjligen förändra elimineringen av avibaktam. Eftersom ingen klinisk studie har utförts av interaktionen mellan avibaktam och probenecid rekommenderas inte samadministrering av avibaktam och probenecid.

Avibaktam uppvisade ingen signifikant hämning av cytokrom P450-enzymer *in vitro*. Avibaktam och ceftazidim uppvisade ingen cytokrom P450-induktion *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Avibaktam och ceftazidim hämmar inte de viktigaste renala eller hepatiska transportörernavid kliniskt relevant exponering och därför anses interaktionspotentialen via dessa mekanismer vara låg.

Kliniska data har påvisat att det inte finns någon interaktion mellan ceftazidim och avibaktam, eller mellan ceftazidim/avibaktam och metronidazol.

Andra typer av interaktion
Samtidig behandling med höga doser av cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider eller kraftiga diuretika (t.ex. furosemid) kan ha en negativ inverkan på njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Kloramfenikol är antagonistiskt *in vitro* med ceftazidim och andra cefalosporiner. Det är okänt om dessa fynd har någon klinisk relevans, men på grund av risken för antagonism *in vivo* ska denna kombination av läkemedel undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier med ceftazidim indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter rörande graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier med avibaktam har visat på reproduktiv toxicitet utan evidens för teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Ceftazidim/avibaktam ska endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna uppväger de möjliga riskerna.

Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Det är okänt om avibaktam utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ceftazidim/avibaktam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av ceftazidim/avibaktam på fertiliteten hos människor har inte studerats. Inga data finns tillgängliga från djurstudier med ceftazidim. Djurstudier med avibaktam ger ingen indikation på skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oönskade effekter kan uppträda (t.ex. yrsel), vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter administrering av Zavicefta (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sju kliniska prövningar i fas 2 och fas 3 behandlades 2 024 vuxna med Zavicefta. De vanligaste biverkningarna som inträffade hos ≥5 % av patienterna som behandlades med Zavicefta var positivt Coombs direkt test, illamående och diarré. Illamående och diarré hade vanligtvis en lätt till måttlig intensitet.

Tabellista över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för enbart ceftazidim och/eller identifierats under fas 2 och fas 3 kliniska studier med Zavicefta. Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorier härleds från biverkningar och/eller potentiellt kliniskt signifikanta avvikande laboratorieresultat och definieras enligt följande konventioner:

Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7: Frekvens för biverkningar enligt organsystemklass

Organsystem-klass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Mycket sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		Candidiasis (inklusive candidavulvo-vaginit och oral candidos)	Clostridioides difficile-kolit Pseudomembranös kolit		
Blodet och lymfsystemet	Positivt direkt Coombs test	Eosinofili Trombocytos Trombocytopeni	Neutropeni Leukopeni Lymfocytos		Agranulocytos Hemolytisk anemi
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Parestesi		
Hjärtat					Kounis syndrom[a, *]
Magtarmkanalen		Diarré Buksmärtor Illamående Kräkning	Dysgeusi		
Lever och gallvägar		Ökad alaninamino-transferas Ökad			Ikterus

Organsystem-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		aspartatamino-transferas Ökat alkaliskt fosfatas i blodet Ökad gammaglutamyl-transferas Ökad laktatdehydrogenas i blodet			
Hud och subkutan vävnad		Makulopapulösa hudutslag Urtikaria Klåda			Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons sjukdom Erythema multiforme Angioödem Läkemedels-reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Njurar och urinvägar			Förhöjt blodkreatinin Förhöjd blodurea Akuta njurskador	Tubulointerstitiell nefrit	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trombos vid infusionsstället Flebit vid infusionsstället Pyrexi			

[*] Biverkning har identifierats efter påbörjad försäljning.
[a] Akut koronart syndrom kopplat till en allergisk reaktion.

Pediatrisk population

Från födseln till yngre än 3 månader
Säkerhetsutvärderingen hos nyfödda och spädbarn yngre än 3 månader är baserad på säkerhetsdata från en klinisk prövning där 46 patienter (från födseln till yngre än 3 månader) fick Zavicefta. Totalt sett överensstämde biverkningarna som rapporterades för dessa 46 pediatriska patienter med den kända säkerhetsprofilen för Zavicefta hos äldre populationer (dvs. pediatriska patienter från 3 månaders ålder och vuxna).

Från 3 månaders ålder och äldre

Säkerhetsutvärderingen hos pediatriska patienter från 3 månaders ålder och äldre är baserad på säkerhetsdata från två prövningar där 61 patienter (som fyllt 3 år men inte 18 år) fick Zavicefta mot komplicerade intraabdominella infektioner och 67 patienter (som fyllt 3 månader men inte 18 år) fick Zavicefta mot cUVI. Totalt sett liknade säkerhetsprofilen för dessa 128 pediatriska patienter den som sågs hos den vuxna populationen med komplicerade intraabdominella infektioner och cUVI.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Överdosering med ceftazidim/avibaktam kan orsaka neurologiska sequelae såsom encefalopati, konvulsioner och koma på grund av ceftazidim-komponenten.

Serumnivåerna av ceftazidim kan reduceras av hemodialys eller peritonealdialys. Under en 4 timmar lång hemodialysperiod avlägsnades 55 % av avibaktamdosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella betalaktamer, cefalosporiner, tredje generationen, ATC-kod: J01DD52

Verkningsmekanism

Ceftazidim hämmar bakteriell peptidoglykancellväggssyntes efter att ha bundit till penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till bakteriell cell-lys och celldöd. Avibaktam är en non-β-laktam β-laktamashämmare som verkar genom att bilda en kovalent bindning med enzymet som är stabil för hydrolys. Den hämmar både Ambler klass A och klass C β-laktamaser och en del klass D-enzymer, inklusive betalaktamas med utvidgat spektrum (ESBL), KPC och OXA-48-karbapenemaser, och AmpC-enzymer. Avibaktam inhiberar inte klass B-enzymer (metallo-β-laktamaser) och kan inte inhibera flertalet klass D-enzymer.

Resistens

Bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka ceftazidim/avibaktam inkluderar muterade eller förvärvade PBP, minskad yttre membranpermeabilitet för någon av komponenterna, aktiv efflux av endera komponenten och β-laktamasenzymer refraktära mot hämning av avibaktam och som kan hydrolysera ceftazidim.

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

Ingen synergi eller antagonism påvisades i *in vitro*-studier med kombinationer av ceftazidim/avibaktam och metronidazol, tobramycin, levofloxacin, vankomycin, linezolid, kolistin och tigecyklin.

Brytpunkter vid resistensbestämning

Brytpunkter för tolkning av minsta hämmande koncentration (MIC) som fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ceftazidim/avibaktam finns på följande webbplats:

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

Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Ceftazidims antimikrobiella aktivitet mot specifika patogener har visat sig bäst korrelera med den procentuella tiden som koncentrationen av fritt läkemedel överstiger den minsta hämmande koncentrationen för ceftazidim/avibaktam över dosintervallet (% *f*T >MIC av ceftazidim/avibaktam). För avibaktam är PK-PD-indexet den procentuella tiden som koncentrationen av fritt läkemedel överstiger en tröskelkoncentration över dosintervallet (% *f*T >C_T).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot nedanstående patogener som var känsliga för ceftazidim/avibaktam *in vitro*.

Komplicerade intraabdominella infektioner
Gramnegativa mikroorganismer
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Komplicerade urinvägsinfektioner
Gramnegativa mikroorganismer
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni
Gramnegativa mikroorganismer
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Klinisk effekt mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna har inte fastställts, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för ceftazidim/avibaktam när förvärvade resistensmekanismer inte förekommer.

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

In vitro-data indikerar att följande species inte är känsliga för ceftazidim/avibaktam.
- *Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga och meticillinresistenta)
- Anaerober

- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrisk population

Från födseln till yngre än 3 månader
Zavicefta har utvärderats hos pediatriska patienter från födseln till yngre än 3 månader i en öppen, icke-randomiserad klinisk studie i fas 2a med två delar (del A och B) på patienter med misstänkta eller bekräftade infektioner orsakade av gramnegativa patogener. I del A användes en enkeldos för att utvärdera den farmakokinetiska (PK) profilen (primär frågeställning) samt säkerhet och tolerabilitet (sekundär frågeställning) för ceftazidim/avibaktam. I del B användes flera doser för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet (primär frågeställning) medan PK-profil och effekt var sekundära frågeställningar. Effekt var endast ett deskriptivt resultatmått. Klinisk utläkning eller klinisk förbättring i del B var 81,0 % (17/21) vid tillfället för klinisk bedömning (ITT) och 75,0 % (12/16) vid tillfället för klinisk bedömning (modifierad ITT). Den mikrobiologiska eradikeringsfrekvensen eller den förmodade eradikeringsfrekvensen vid tillfället för klinisk bedömning (mikro-ITT) var 80 % (8/10).

Från 3 månaders ålder och äldre
Zavicefta har utvärderats hos pediatriska patienter från 3 månaders ålder till < 18 år i två enkelblinda, randomiserade, jämförande kliniska studier i fas 2, en på patienter med komplicerade intraabdominella infektioner och en på patienter med cUVI. Den primära frågeställningen i respektive studie var att utvärdera säkerhet och tolerabilitet för ceftazidim-avibaktam (+/-metronidazol). De sekundära frågeställningarna inkluderade utvärdering av farmakokinetik och effekt; effekt var ett deskriptivt resultatmått i båda studierna. Klinisk utläkning vid tillfället för klinisk bedömning (ITT) var 91,8 % (56/61) för Zavicefta jämfört med 95,5 % (21/22) för meropenem hos pediatriska patienter med komplicerade intraabdomiella infektioner. Mikrobiologisk eradikeringsfrekvens vid tillfället för klinisk bedömning (mikro-ITT) var 79,6 % (43/54) för Zavicefta jämfört med 60,9 % (14/23) för cefepim hos pediatriska patienter med cUVI.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

För både ceftazidim och avibaktam är den humana proteinbindningen cirka 10 % respektive 8 %. Jämviktskoncentrationens distributionsvolym för ceftazidim och avibaktam var ungefär 17 l respektive 22 l hos friska vuxna efter ett flertal doser med 2 g/0,5 g ceftazidim/avibaktam infuserade under 2 timmar var 8:e timme. Både ceftazidim och avibaktam penetrerar humant bronkialsekret (ELF) i samma omfattning, med koncentrationer runt 30 % av dem i plasma. Koncentrationstidsprofilerna är liknande för epitelvätska och plasma.

Ceftazidims penetration genom en intakt blod-hjärnbarriär är dålig. Ceftazidimkoncentrationer på 4-20 mg/l eller mer har uppnåtts i CSV vid inflammerade meninger. Avibaktams penetration genom blod-hjärnbarriären har inte studerats kliniskt, men hos kanin med inflammerade meninger var exponeringen av ceftazidim och avibaktam i CSV 43 % respektive 38 % av plasma-AUC. Ceftazidim passerar lätt över till placentan, och utsöndras i bröstmjölken.

Metabolism

Ceftazidim metaboliseras inte. Ingen metabolisering av avibaktam observerades i human levervävnad (mikrosomer och hepatocyter). Oförändrad avibaktam var den huvudsakliga läkemedelskomponenten i human plasma och urin efter dosering med [^{14}C]-avibaktam.

Eliminering

Den terminala halveringstiden (t½) för både ceftazidim och avibaktam är ungefär 2 timmar efter intravenös administrering. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen via glomerulär filtrering, cirka 80-90 % av dosen utsöndras via urinen inom 24 timmar. Avibaktam utsöndras oförändrat i urinen med en renal clearance på cirka 158 ml/min, vilket tyder på aktiv tubulär sekretion förutom glomerulär filtrering. Cirka 97 % av avibaktamdosen utsöndras via urinen, 95 % inom 12 timmar. Mindre än 1 % av ceftazidim utsöndras via gallan och mindre än 0,25 % av avibaktam utsöndras i faeces.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för både ceftazidim och avibaktam är i stort sett linjär under det studerade dosintervallet (0,05 g till 2 g) vid en enstaka intravenös administrering. Ingen märkbar ackumulering av ceftazidim eller avibaktam observerades efter flerfaldiga intravenösa infusioner med 2 g/0,5 g ceftazidim/avibaktam som administrerades var 8:e timme i upp till 11 dagar för friska vuxna med normal njurfunktion.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Elimineringen av ceftazidim och avibaktam är lägre hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion. De genomsnittliga ökningarna är 3,8-faldiga respektive 7-faldiga i AUC för avibaktam hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion
Lätt till måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på farmakokinetiken för ceftazidim hos individer som fick 2 g administrerat intravenöst var 8:e timme i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt. Farmakokinetiken för ceftazidim har inte fastställts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för avibaktam har inte fastställts hos patienter för någon grad av nedsatt leverfunktion.

Eftersom ceftazidim och avibaktam inte förefaller genomgå någon betydande hepatisk metabolism förväntas inte systemisk clearance för endera substansen ändras signifikant av nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter (≥ 65 år)
Reducerad ceftazidimclearance observerades hos äldre patienter, vilken primärt var orsakad av åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Medelvärdet för ceftazidims halveringstid låg mellan 3,5 till 4 timmar efter intravenösa bolusdoser med 2 g var 12:e timme för äldre patienter från 80 år och uppåt.

Efter en intravenös engångsadministrering av 500 mg avibaktam som en 30 minuters infusion hade de äldre patienterna en längre halveringstid av avibaktam. Detta kan troligen tillskrivas en åldersrelaterad minskning av njurclearance.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för ceftazidim och avibaktam utvärderades hos pediatriska patienter i åldern 3 månader till < 18 år med misstänkta eller bekräftade infektioner efter en enkeldos ceftazidim 50 mg/kg och avibaktam 12,5 mg/kg för patienter med en vikt på < 40 kg eller Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 gram och avibaktam 0,5 gram) för patienter med en vikt på ≥ 40 kg. Koncentrationerna av ceftazidim och avibaktam i plasma var liknande i alla 4 ålderskohorter i studien (3 månader till < 2 år, 2 till < 6 år, 6 till < 12 år samt 12 till < 18 år). AUC_{0-t} och C_{max} för ceftazidim och avibaktam i de två äldre kohorterna (pediatriska patienter från 6 till < 18 år), vilka hade mer omfattande farmakokinetisk provtagning, liknade de som observerats hos friska vuxna försökspersoner med normal njurfunktion som fick Zavicefta 2 g/0,5 g. Data från denna studie och de två pediatriska fas 2-studierna på patienter med komplicerade intraabdominella infektioner och cUVI slogs samman med farmakokinetikdata från vuxna (fas 1 till fas 3) för att uppdatera den populationsfarmakokinetiska

modellen som användes för att genomföra simuleringar i syfte att utvärdera uppnåelse av målen för farmakokinetik/farmakodynamik. Resultat från dessa simuleringar visade att de rekommenderade dosregimerna för pediatriska patienter med komplicerade intraabdominella infektioner, cUVI samt sjukhusförvärvad pneumoni/ventilatorassocierad pneumoni, inklusive dosjusteringar för patienter med nedsatt njurfunktion, leder till systemisk exponering och uppnåelse av målvärden för farmakokinetik/farmakodynamik som liknar värdena hos vuxna vid den godkända Zaviceftadosen på 2 g/0,5 g administrerad under 2 timmar, var 8:e timme.

Erfarenheten av användning av ceftazidim plus avibaktam i den pediatriska gruppen med patienter i åldern 3 månader till < 6 månader är begränsad. De rekommenderade dosregimerna baseras på simuleringar som har genomförts med de slutliga populationsfarmakokinetiska modellerna. Simuleringar har visat att de rekommenderade dosregimerna leder till exponeringar som är jämförbara med andra åldersgrupper med en uppnåelse av mål på > 90 % för farmakokinetik/farmakodynamik. Baserat på data från de slutförda pediatriska kliniska studierna med rekommenderade dosregimer fanns det ingen evidens för över- eller underexponering hos försökspersoner i åldern 3 månader till < 6 månader.

Dessutom finns det en mycket begränsad mängd data för pediatriska patienter i åldern 3 månader till < 2 år med nedsatt njurfunktion (CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m^2) och inga data för svårt nedsatt njurfunktion från de slutförda pediatriska kliniska studierna. Populationsfarmakokinetiska modeller för ceftazidim och avibaktam användes för att genomföra simuleringar för patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken för ceftazidim och avibaktam utvärderades hos 45 pediatriska patienter från födseln till yngre än 3 månader med misstänkta eller bekräftade infektioner efter enkeldoser och flera doser av ceftazidim 20 mg/kg och avibaktam 5 mg/kg för patienter från nyfödd ålder till 28 dagar (inklusive prematura nyfödda) eller ceftazidim 30 mg/kg och avibaktam 7,5 mg/kg för patienter från en månads ålder till yngre än 3 månader. Koncentrationerna av ceftazidim och avibaktam i plasma var liknande i alla ålderskohorter. Data från denna studie användes för att uppdatera den tidigare populationsfarmakokinetiska modellen och genomföra simuleringar för att utvärdera uppnåelse av mål för farmakokinetik/farmakodynamik. Dessa simuleringar visade att de rekommenderade dosregimerna för nyfödda (gestationsålder ≥ 37 veckor), prematura nyfödda (gestationsålder 26 veckor till < 31 veckor och gestationsålder 31 veckor till < 37 veckor) och spädbarn i åldern 28 dagar till < 3 månader leder till systemisk exponering och uppnåelse av målvärden för farmakokinetik/farmakodynamik som liknar värdena hos vuxna vid den godkända Zaviceftadosen på 2 g/0,5 g administrerad under 2 timmar, var 8:e timme. Det finns inga data för prematura spädbarn under gestationsålder 31 veckor från de avslutade pediatriska kliniska prövningarna och dosrekommendationer för denna åldersgrupp baseras uteslutande på farmakokinetisk modellering.

Kön och etnisk härkomst
Farmakokinetiken för ceftazidim/avibaktam påverkas inte nämnvärt av kön eller etnisk härkomst.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ceftazidim

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

Avibaktam

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med avibaktam.

Reproduktionstoxicitet

I dräktiga kaniner som administrerats avibaktam 300 och 1 000 mg/kg/dag sågs en dosrelaterad minskning av medelfostervikten och en försening i förbening av skelettet, effekter vilka kan ha samband med maternell toxicitet. Plasmaexponeringsnivåer vid NOAEL (100 mg/kg/dag) för moder och foster tyder på måttliga till låga säkerhetsmarginaler.

För råttor observerades inga skadliga effekter på embryofetal utveckling eller fertilitet. När råttor fick avibaktam administrerat under graviditeten och digivningen observerades inga effekter på överlevnad, tillväxt eller utveckling hos ungarna. En ökad förekomst av utvidgat njurbäcken och utvidgade urinvägar observerades hos mindre än 10 % av råttungarna vid en exponering av modern som var större än eller cirka 1,5 gånger exponeringen i människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat (vattenfri)

6.2 Inkompatibiliteter

Kompatibiliteten mellan Zavicefta och andra läkemedel har inte fastställts. Zavicefta ska inte blandas med eller fysiskt tillsättas till lösningar som innehåller andra läkemedel.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Torrt pulver

3 år.

Efter beredning

Den beredda injektionsflaskan ska användas omedelbart.

Efter spädning

Infusionspåsar
Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration 8 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 12 timmar vid 2-8 °C, följt av upp till 4 timmar vid högst 25 °C.

Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration > 8 mg/ml till 40 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 4 timmar vid högst 25 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan användning helt och hållet användarens ansvar och ska inte överskrida det som anges ovan.

Infusionssprutor
Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration ≥ 8 mg/ml till 40 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 6 timmar vid högst 25 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan användning helt och hållet användarens ansvar och ska inte överskrida 6 timmar vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml glasflaska (typ 1) försluten med en gummikork (halobutyl) och aluminiumförsegling med flip-off-förslutning.

Läkemedelsprodukten levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste rekonstitueras med vatten för injektionslösningar och det resulterande koncentratet måste sedan omedelbart spädas innan användning. Den beredda lösningen är blekt gul och partikelfri.

Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) är ett kombinationspreparat och varje injektionsflaska innehåller 2 g ceftazidim och 0,5 g avibaktam i ett fast 4:1-förhållande. Doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten.

Gängse aseptiska tekniker ska användas vid beredning och administrering av lösningen. Doser kan beredas i en infusionspåse eller infusionsspruta av lämplig storlek.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt beträffande partiklar före administrering.

Varje injektionsflaska är enbart avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Det totala tidsintervallet från det att beredningen påbörjas till dess att den intravenösa infusionen är färdigberedd ska inte överskrida 30 minuter.

<u>Anvisningar för beredning av vuxendoser och pediatriska doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration på 8–40 mg/ml ceftazidim. Alla beräkningar ska vara slutförda innan dessa steg påbörjas.

- **För pediatriska patienter från 3 till 12 månaders ålder** tillhandahålls detaljerade anvisningar nedan om hur du förbereder en koncentration på 20 mg/ml (tillräckligt i de flesta fall).

- **För pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader** tillhandahålls detaljerade anvisningar nedan om hur du förbereder en **koncentration på 10 mg/ml** (tillräckligt i de flesta fall).

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen** (**167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
   b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
   c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).
2. Förbered den **slutliga lösningen** för infusion (slutlig koncentration måste vara **8–40 mg/ml** ceftazidim):
   a) Infusionspåse: Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse som innehåller något av följande: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer-laktatlösning.
   b) Infusionsspruta: Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen kombinerad med en tillräcklig volym av spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning) till en infusionsspruta.

Se tabell 8 nedan.

Tabell 8: Beredning av Zavicefta för vuxendoser och pediatriska doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA.

Zavicefta-dos (ceftazidim)[1]	**Volym som ska dras upp från den rekonstituerade injektionsflaskan**	**Slutlig volym efter spädning i infusionspåse[2]**	**Slutlig volym i infusionsspruta[3]**
2 g	Hela innehållet (ungefär 12 ml)	50 ml till 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml till 125 ml	25 ml till 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml till 93 ml	19 ml till 50 ml
Alla andra doser	Volymen (ml) beräknas baserat på hur stor dos som krävs: **Dos (mg ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidim**	Volymen (ml) varierar beroende på infusionspåsens storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 8–40 mg/ml ceftazidim)	Volymen (ml) varierar beroende på infusionssprutans storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 8–40 mg/ml ceftazidim)

[1] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.
[2] Späd till slutlig ceftazidimkoncentration på 8 mg/ml för stabilitet vid användning i upp till 12 timmar vid 2–8 °C, följt av upp till 4 timmar vid högst 25 °C (dvs. späd en dos på 2 g ceftazidim i 250 ml, en dos på 1 g ceftazidim i 125 ml och en dos på 0,75 g ceftazidim i 93 ml osv.). Alla andra ceftazidimkoncentrationer (> 8 mg/ml till 40 mg/ml) har stabilitet vid användning i upp till 4 timmar vid högst 25 °C.
[3] Späd till slutlig ceftazidimkoncentration på ≥ 8 mg/ml till 40 mg/ml för stabilitet vid användning i upp till 6 timmar vid högst 25 °C.

<u>Pediatriska patienter från 3 till 12 månader</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration på 20 mg/ml ceftazidim (tillräckligt i de flesta fall). Andra koncentrationer kan beredas men måste ha en slutlig ceftazidimkoncentration inom intervallet 8–40 mg/ml.

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen** (**167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.

b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).

2. Förbered den **slutliga lösningen** för infusion till en slutlig koncentration på **20 mg/ml** ceftazidim:
   a) Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen kombinerat med en tillräcklig volym av spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning) till en infusionsspruta.
   b) Se tabell 9, 10 eller 11 nedan för att bekräfta beräkningarna. Värdena som visas är ungefärliga eftersom det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste skalstreck på en spruta av lämplig storlek. Observera att tabellerna INTE innehåller alla möjliga beräknade doser men kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Tabell 9: Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)**	**Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)**
6 månader till 12 månader **50 mg/kg ceftazidim**	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 månader till < 6 månader **40 mg/kg ceftazidim**	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]Endast baserat på ceftazidimkomponenten

Tabell 10: Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med CrCl 31 till 50 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)**	**Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)**
6 månader till 12 månader **25 mg/kg ceftazidim**	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	Vikt (kg)	Dos (mg ceftazidim)	Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)	Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)
3 månader till < 6 månader **20 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.

Tabell 11: Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med CrCl 16 till 30 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	Vikt (kg)	Dos (mg ceftazidim)	Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)	Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)
6 månader till 12 månader **18,75 mg/kg ceftazidim**	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 månader till < 6 månader **15 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.

<u>Pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader:</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en stamlösning för infusion med en slutlig koncentration på 10 mg/ml ceftazidim som är lämplig för att administrera doser under 250 mg till pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader. Andra koncentrationer kan beredas men måste ha en slutlig ceftazidimkoncentration inom intervallet 8–40 mg/ml.

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen (167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
   b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
   c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).
2. Förbered den **slutliga stamlösningen** för infusion till en slutlig koncentration på **10 mg/ml** ceftazidim:

a) Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra 3 ml av den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse eller en spruta som innehåller 47 ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning) för att få en slutlig volym på 50 ml.
b) Blanda noggrant (t.ex. genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner eller att med hjälp av en sprutfattning försiktigt överföra lösningen fram och tillbaka mellan 2 sprutor minst 5 gånger).
c) Överför en lämplig volym av stamlösningen med **10 mg/ml** ceftazidim till en infusionsspruta. Se tabell 12 nedan för volymen av stamlösning som ska överföras till infusionssprutan för administrering. Värdena som visas är ungefärliga eftersom det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste skalstreck på en spruta av lämplig storlek.
Observera att tabellerna INTE innehåller alla möjliga beräknade doser men kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Tabell 12: Zavicefta-dosering för pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader med en stamlösning med Zavicefta på 50 ml (slutlig koncentration på 10 mg/ml ceftazidim) förberedd med 3 ml rekonstituerad lösning som dragits upp från injektionsflaskan och tillsatts i 47 ml spädningsvätska.

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	Vikt (kg)	Dos (mg ceftazidim)	Volym av stamlösning med 10 mg/ml (ceftazidim) som ska administreras (ml)
Fullgångna spädbarn (gestationsålder ≥ 37 veckor) från > 28 dagar till < 3 månader ELLER Prematura spädbarn från > 44 veckors till < 53 veckors PMÅ **30 mg/kg ceftazidim**	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
Fullgångna nyfödda (gestationsålder ≥ 37 veckor) från födseln till ≤ 28 dagar ELLER Prematura nyfödda och spädbarn från 26 till ≤ 44 veckors PMÅ **20 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1109/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juni 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
ceftazidim/avibaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller ceftazidimpentahydrat motsvarande 2 g ceftazidin och avibaktam-natrium motsvarande 0,5 g avibaktam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Denna produkt har en hög natriumhalt (se bipacksedeln för ytterligare information)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning
Späd ut före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1109/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulver till koncentrat
ceftazidim/avibaktam
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

ceftazidim 2 g/avibaktam 0,5 g

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
ceftazidim/avibaktam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zavicefta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zavicefta
3. Hur du använder Zavicefta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zavicefta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zavicefta är och vad det används för

Vad Zavicefta är
Zavicefta är ett antibiotiskt läkemedel som innehåller de två aktiva substanserna ceftazidim och avibaktam.
- Ceftazidim tillhör en grupp antibiotika som kallas ”cefalosporiner”. Den kan döda många typer av bakterier.
- Avibaktam är en ”beta-laktamashämmare” som hjälper ceftazidim att döda en del bakterier som den inte kan döda själv.

Vad Zavicefta används för
Zavicefta används hos vuxna och pediatriska patienter från födseln för att behandla:
- infektioner i magen och tarmarna (buken)
- infektioner i blåsan och njurarna, ”urinvägsinfektioner”
- infektion i lungan, ”pneumoni”
- infektioner som orsakats av bakterier som andra antibiotika kanske inte kan döda

Zavicefta används hos vuxna för att behandla infektion i blodet kopplad till infektioner i buken, urinvägarna eller pneumoni.

Hur Zavicefta fungerar
Zavicefta fungerar genom att döda vissa typer av bakterier som kan orsaka allvarliga infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Zavicefta

Använd inte Zavicefta:
- om du är allergisk mot ceftazidim, avibaktam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot några andra cefalosporin-antibiotika
- om du någonsin haft en kraftig allergisk reaktion mot andra antibiotika som tillhör grupperna penicilliner eller karbapenemer.

Använd inte Zavicefta om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Zavicefta.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Zavicefta:
- om du någonsin haft en allergisk reaktion (även om det bara var hudutslag) mot andra antibiotika som tillhör grupperna penicilliner eller karbapenemer.
- du har njurproblem – läkaren kan ge dig en lägre dos för att se till att du inte får för mycket medicin. Detta kan orsaka symtom såsom krampanfall (se avsnitt **Om du använt för stor mängd av Zavicefta**).

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), ska du tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Zavicefta.

Tala med läkaren eller sjuksköterskan om du lider av diarré under din behandling.

Andra infektioner
Det finns en liten risk att du drabbas av en annan infektion orsakad av en annan bakterie under eller efter behandlingen med Zavicefta. Dessa inkluderar torsk (svampinfektion i mun eller genitala området).

Labbprover
Berätta för din läkare att du tar Zavicefta om du ska ta prover. Detta beror på att du kan få ett avvikande resultat på ett test som kallas ”DAT” eller ”Coombs”. Det testet letar efter antikroppar som angriper dina röda blodkroppar.

Zavicefta kan även påverka en del tester för socker i urinen. Berätta för den som tar provet att du har fått Zavicefta.

Andra läkemedel och Zavicefta
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel, innan du använder Zavicefta:
- ett antibiotikum som heter Kloramfenikol
- en typ av antibiotika som heter aminoglykosid, såsom gentamicin, tobramycin
- en vattendrivande tablett som heter Furosemid
- ett läkemedel mot gikt som heter Probenecid

Berätta för läkaren innan du använder Zavicefta om något av ovanstående stämmer in på dig.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Zavicefta kan orsaka yrsel. Detta kan påverka din förmåga att framföra fordon samt använda verktyg och maskiner.

Zavicefta innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller ungefär 146 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 7,3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du behöver 3 eller fler injektionsflaskor varje dag under en längre period, i synnerhet om du har blivit rekommenderad en saltfattig (natriumfattig) kost.

3. Hur du använder Zavicefta

Du kommer att få Zavicefta av en läkare eller sjuksköterska.

Hur mycket ska användas
Rekommenderad dos för vuxna är en injektionsflaska (2 g ceftazidim och 0,5 g avibaktam) var 8:e timme. Dosen för pediatriska patienter från födseln beräknas av läkaren utifrån barnets vikt och ålder.

Det ges som dropp in i en ven, vilket normalt tar ungefär 2 timmar.

Behandlingen varar vanligtvis från 5 och upp till 14 dagar beroende på den typ av infektion du har och hur du svarar på behandlingen.

Personer med njurproblem
Om du har problem med njurarna kanske läkaren ger dig en lägre dos, eftersom Zavicefta utsöndras via njurarna.

Om du använt för stor mängd av Zavicefta
Du kommer att få Zavicefta av en läkare eller sjuksköterska, så det är osannolikt att du får fel dos. Om du upplever biverkningar eller tror att du har fått för mycket Zavicefta måste du genast tala om det för läkaren eller sjuksköterskan. Om du får för mycket Zavicefta kan det påverka hjärnan och ge upphov till krampanfall eller koma.

Om du har glömt att använda Zavicefta
Om du tror att du har missat en dos ska du omedelbart tala om det för läkaren eller sjuksköterskan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar
Berätta genast för läkare om du märker av någon av följande allvarliga biverkningar, du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- kraftig allergisk reaktion – tecken inkluderar svullnad i läppar, ansikte, hals eller tunga, ett kraftigt utslag eller andra kraftiga hudreaktioner, svårigheter att svälja eller andas, eller plötslig bröstsmärta (som kan vara ett tecken på Kounis syndrom). Dessa reaktioner kan vara livshotande.
- diarré som blir värre och värre eller inte går över, blod eller slem i avföringen – detta kan hända under eller efter behandlingen med Zavicefta. Om detta inträffar får du inte ta läkemedel som stoppar eller saktar ned tarmrörelserna.

Berätta genast för läkaren om du märker av någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Övriga biverkningar
Berätta för läkaren eller sjuksköterskan om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- avvikande resultat på ett test som kallas ”DAT” eller ”Coombs”. Det testet letar efter antikroppar som angriper dina röda blodkroppar. Det är möjligt att detta kan orsaka anemi (vilket kan få dig att känna dig trött) och gulsot (gulfärgning av hud och ögon).

Vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- svampinfektioner, inklusive i mun och underliv

- en ändring av antalet blodceller (kallade ”eosinofiler” och ”trombocyter”), vilka visas vid blodprover
- huvudvärk
- yrsel
- illamående, kräkningar
- magsmärtor
- diarré
- en ökning i mängden av vissa enzymer som produceras av levern, och som visar sig vid blodprover
- upphöjda kliande hudutslag (”nässelfeber”)
- klåda
- rodnad, smärta eller svullnad vid stället där Zavicefta gavs i en ven
- feber

Mindre vanliga: (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- en ökning av antalet blodceller (kallade ”lymfocyter”), vilka syns vid blodprover
- en minskning av antalet blodceller (kallade ”leukocyter”), vilka syns vid blodprover
- stickningar eller domnad
- dålig smak i munnen
- en ökning i nivåerna av vissa typer av substanser i blodet (kallade ”kreatinin” och ”urea”). Dessa visar hur pass väl dina njurar fungerar.

Mycket sällsynta: (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)
- svullnad av en del av njuren som gör att den fungerar sämre än normalt

Ingen känd frekvens: (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)
- en signifikant sänkning av vita blodkroppar som bekämpar infektioner – visas genom blodprover
- en minskning av antalet röda blodceller (hemolytisk anemi/blodbrist) – visas genom blodprover
- kraftig allergisk reaktion (se **Allvarliga biverkningar** ovan)
- ögonvitorna eller huden gulnar
- plötsligt uppkommande kraftiga hudutslag, hudblåsor eller flagande hud, möjligen tillsammans med hög feber eller ledsmärtor (dessa kan vara tecken på svårare tillstånd såsom toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme eller ett tillstånd känt som DRESS, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom)
- svullnad under huden, speciellt läpparna och runt ögonen

Berätta för läkaren eller sjuksköterskan om du märker av någon av biverkningarna som beskrivs ovan.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zavicefta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på behållaren. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är ceftazidim och avibaktam. Varje injektionsflaska innehåller ceftazidimpentahydrat motsvarande 2 g ceftazidim och avibaktam-natrium motsvarande 0,5 g avibaktam.
- Övrigt innehållsämne är natriumkarbonat (vattenfri) (se avsnitt 2 ”Zavicefta innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Zavicefta är ett vitt till gult pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska. Det finns i förpackningar med 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning
Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Läs produktresumén innan du förskriver.

Kompatibiliteten mellan Zavicefta och andra läkemedel har inte fastställts. Zavicefta ska inte blandas med eller fysiskt tillsättas till lösningar som innehåller andra läkemedelsprodukter.

Pulvret måste rekonstitueras med vatten för injektionslösningar och det resulterande koncentratet måste sedan omedelbart spädas innan användning. Den beredda lösningen är blekt gul och partikelfri.

Blanda försiktigt för att rekonstituera och kontrollera att innehållet är fullständigt upplöst. Parenterala läkemedelsprodukter ska inspekteras visuellt för partiklar innan de administreras.

Infusionspåsar
Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration 8 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 12 timmar vid 2-8 °C, följt av upp till 4 timmar vid högst 25 °C.

Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration > 8 mg/ml till 40 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 4 timmar vid högst 25 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan användning helt och hållet användarens ansvar och ska inte överskrida det som anges ovan.

Infusionssprutor
Om den intravenösa lösningen förbereds med spädningsmedel som anges i avsnitt 6.6 (ceftazidimkoncentration ≥ 8 mg/ml till 40 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats vid användning (från första punktering av injektionsflaskan) i upp till 6 timmar vid högst 25 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, såvida inte beredning och spädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö. Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan användning helt och hållet användarens ansvar och ska inte överskrida 6 timmar vid högst 25 °C.

Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) är ett kombinationspreparat och varje injektionsflaska innehåller 2 g ceftazidim och 0,5 g avibaktam i ett fast 4:1-förhållande. Doseringsrekommendationer är endast baserade på ceftazidimkomponenten.

Gängse aseptiska tekniker ska användas vid beredning och administrering av lösningen. Doser kan beredas i en infusionspåse eller infusionsspruta av lämplig storlek.

Den resulterande lösningen ska administreras under 120 minuter.

Varje injektionsflaska är enbart avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Det totala tidsintervallet från beredningen tills att den intravenösa infusionen är klar får inte överskrida 30 minuter.

<u>Anvisningar för beredning av vuxendoser och pediatriska doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA:</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration på 8–40 mg/ml ceftazidim. Alla beräkningar ska vara slutförda innan dessa steg påbörjas.

- **För pediatriska patienter från 3 till 12 månaders ålder** tillhandahålls detaljerade anvisningar nedan om hur du förbereder en koncentration på 20 mg/ml (tillräckligt i de flesta fall).
- **För pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader** tillhandahålls detaljerade anvisningar nedan om hur du förbereder en **koncentration på 10 mg/ml** (tillräckligt i de flesta fall).

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen** (**167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
   b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
   c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).
2. Förbered den **slutliga lösningen** för infusion (slutlig koncentration måste vara **8–40 mg/ml** ceftazidim):
   a) Infusionspåse: Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse som innehåller något av följande: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller Ringer-laktatlösning.
   b) Infusionsspruta: Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen kombinerat med en tillräcklig mängd spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning) till en infusionsspruta.

   Se tabellen nedan.

Beredning av Zavicefta för vuxendoser och pediatriska doser i INFUSIONSPÅSE eller i INFUSIONSSPRUTA.

Zavicefta-dos (ceftazidim)[1]	**Volym som ska dras upp från den rekonstituerade injektionsflaskan**	**Slutlig volym efter spädning i infusionspåse[2]**	**Slutlig volym i infusionsspruta[3]**
2 g	Hela innehållet (ungefär 12 ml)	50 ml till 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml till 125 ml	25 ml till 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml till 93 ml	19 ml till 50 ml
Alla andra doser	Volymen (ml) beräknas baserat på hur stor dos som krävs: **Dos (mg ceftazidim) ÷ 167.3 mg/ml ceftazidim**	Volymen (ml) varierar beroende på infusionspåsens storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 8–40 mg/ml ceftazidim)	Volymen (ml) varierar beroende på infusionssprutans storlek och önskad slutlig koncentration (måste vara 8–40 mg/ml ceftazidim)

[1] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.
[2] Späd till slutlig ceftazidimkoncentration på 8 mg/ml för stabilitet vid användning i upp till 12 timmar vid 2–8 °C, följt av upp till 4 timmar vid högst 25 °C (dvs. späd en dos på 2 g ceftazidim i 250 ml, en dos på 1 g ceftazidim i 125 ml och en dos på 0,75 g ceftazidim i 93 ml osv.). Alla andra ceftazidimkoncentrationer (> 8 mg/ml till 40 mg/ml) har stabilitet vid användning i upp till 4 timmar vid högst 25 °C.
[3] Späd till slutlig ceftazidimkoncentration på ≥ 8 mg/ml till 40 mg/ml för stabilitet vid användning i upp till 6 timmar vid högst 25 °C.

<u>Pediatriska patienter från 3 till 12 månader:</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en infusionslösning med en slutlig koncentration på 20 mg/ml ceftazidim (tillräckligt i de flesta fall). Andra koncentrationer kan beredas men måste ha en slutlig ceftazidimkoncentration inom intervallet 8–40 mg/ml.

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen** (**167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
   b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
   c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).

2. Förbered den **slutliga lösningen** för infusion till en slutlig koncentration på **20 mg/ml** ceftazidim:
   a) Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra en lämpligt beräknad volym av den rekonstituerade lösningen kombinerat med en tillräcklig volym av spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska,lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning) till en infusionsspruta.
   b) Se tabellerna nedan för att bekräfta beräkningarna. Värdena som visas är ungefärliga eftersom det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste skalstreck på en spruta av lämplig storlek. Observera att tabellerna INTE innehåller alla möjliga beräknade doser men kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)**	**Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)**
6 månader till 12 månader **50 mg/kg ceftazidim**	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 månader till < 6 månader **40 mg/kg ceftazidim**	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]Endast baserat på ceftazidimkomponenten

Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med CrCl 31 till 50 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)**	**Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)**
6 månader till 12 månader **25 mg/kg ceftazidim**	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 månader till < 6 månader **20 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.

Beredning av Zavicefta (slutlig koncentration 20 mg/ml ceftazidim) för pediatriska patienter i åldern 3 till 12 månader med CrCl 16 till 30 ml/min/1,73 m^2

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg) [1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av rekonstituerad lösning som ska dras upp från injektionsflaskan (ml)**	**Volym av spädningsvätska som ska tillsättas för blandning (ml)**
6 månader till 12 månader **18,75 mg/kg ceftazidim**	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 månader till < 6 månader **15 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.

<u>Pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader:</u>

Obs: Följande procedur beskriver stegen för att förbereda en stamlösning för infusion med en slutlig koncentration på 10 mg/ml ceftazidim som är lämplig för att administrera doser under 250 mg till

pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader. Andra koncentrationer kan beredas men måste ha en slutlig ceftazidimkoncentration inom intervallet 8–40 mg/ml.

1. Förbered den **rekonstituerade lösningen (167,3 mg/ml** ceftazidim):
   a) För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
   b) Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
   c) För in en nål genom injektionsflaskans försegling **efter** att produkten har lösts upp för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan (det är viktigt för att bevara produktens sterilitet).
2. Förbered den **slutliga stamlösningen** för infusion till en slutlig koncentration på **10 mg/ml** ceftazidim:
   a) Späd den rekonstituerade lösningen ytterligare genom att överföra 3 ml av den rekonstituerade lösningen till en infusionspåse eller en spruta som innehåller 47 ml spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning) för att få en slutlig volym på 50 ml.
   b) Blanda noggrant (t.ex. genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner eller att med hjälp av en sprutfattning försiktigt överföra lösningen fram och tillbaka mellan 2 sprutor minst 5 gånger).
   c) Överför en lämplig volym av stamlösningen med **10 mg/ml** ceftazidim till en infusionsspruta. Se tabellen nedan för volymen av stamlösning som ska överföras till infusionssprutan för administrering. Värdena som visas är ungefärliga eftersom det kan vara nödvändigt att avrunda till närmaste skalstreck på en spruta av lämplig storlek.
   Observera att tabellerna INTE innehåller alla möjliga beräknade doser men kan användas för att uppskatta den ungefärliga volymen för att verifiera beräkningen.

Zavicefta-dosering för pediatriska patienter från födseln (inklusive prematura nyfödda) till < 3 månader med en stamlösning med Zavicefta på 50 ml (slutlig koncentration på 10 mg/ml ceftazidim) förberedd med 3 ml rekonstituerad lösning som dragits upp från injektionsflaskan och tillsatts i 47 ml spädningsvätska.

Ålder och Zavicefta-dos (mg/kg)[1]	**Vikt (kg)**	**Dos (mg ceftazidim)**	**Volym av stamlösning med 10 mg/ml (ceftazidim) som ska administreras (ml)**
Fullgångna spädbarn (gestationsålder ≥ 37 veckor) från > 28 dagar till < 3 månader	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
ELLER	5	150	15
	5,5	165	16,5
Prematura spädbarn från > 44 veckors till < 53 veckors PMÅ	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
30 mg/kg ceftazidim	8	240	24
Fullgångna nyfödda (gestationsålder ≥ 37 veckor) från födseln till ≤ 28 dagar	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
ELLER	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4

Prematura nyfödda och spädbarn från 26 till ≤ 44 veckors PMÅ **20 mg/kg ceftazidim**	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] Endast baserat på ceftazidimkomponenten.