

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zavicefta 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata te 0,5 g avibaktama u obliku avibaktamnatrija.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 167,3 mg ceftazidima i 41,8 mg avibaktama (vidjeti dio 6.6).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Zavicefta sadrži približno 146 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak bijele do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zavicefta je indicirana u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane intraabdominalne infekcije
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis
- bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Liječenje odraslih bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Zavicefta je također indicirana za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih s ograničenim mogućnostima liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenom uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se koristiti lijek Zavicefta za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih s ograničenim mogućnostima liječenja tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doza za odrasle osobe s klirensom kreatinina > 50 ml/min

U tablici 1 prikazane su preporučene intravenske doze za odrasle osobe kojima je procijenjeni klirens kreatinina (CrCl) > 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 1: Preporučene doze za odrasle osobe s procijenjenim CrCl > 50 ml/min¹

Vrsta infekcije	Doza ceftazidima/avibaktama	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplicirana intraabdominalna infekcija ^{2,3}	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	5 – 14 dana
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis ³	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	5 – 10 dana ⁴
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom ³	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	7 – 14 dana
Bakterijemija koja je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Trajanje liječenja treba biti prilagođeno mjestu infekcije.
Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ^{2,3}	2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Sukladno težini infekcije, patogenu(ima) te bolesnikovu kliničkom i bakteriološkom napretku ⁵

¹ CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

² Kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose razvoju infekcije, primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom.

³ Kada je potvrđeno ili se sumnja da Gram-pozitivni patogeni pridonose razvoju infekcije, primjenjivati u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima koji djeluju na Gram-pozitivne organizme.

⁴ Prikazano ukupno trajanje može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

⁵ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta dulje od 14 dana je vrlo ograničeno.

Doza za pedijatrijske bolesnike s CrCl > 50 ml/min/1,73 m²

U tablici 2 prikazane su preporučene intravenske doze za pedijatrijske bolesnike kojima je procijenjeni klirens kreatinina (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m² (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Tablica 2 Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike s procijenjenim CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Vrsta infekcije	Dobna skupina	Doza ceftazidima/a vibaktama	Učestalost	Trajanje infuzije	Trajanje liječenja
Komplikirana intraabdominalna infekcija ^{2,3} ILI Komplikirana infekcija mokraćnog sustava, uključujući pijelonefritis ³ ILI	6 mjeseci do < 18 godina	50 mg/kg/12, 5 mg/kg do maksimalne doze od 2 g/0,5 g	Svakih 8 sati	2 sata	Komplikirana intraabdominalna infekcija: 5 – 14 dana Komplikirana infekcija mokraćnog sustava ⁴ : 5 – 14 dana Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom: 7 – 14 dana
			Svakih 8 sati	2 sata	
Bolnička pneumonija/pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom ³ ILI Infekcije uzrokovane aerobnim Gram negativnim organizmima u bolesnika s ograničenim mogućnostima liječenja ^{2,3}	3 mjeseca do < 6 mjeseci ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata	Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja: sukladno težini infekcije, patogenu(ima) te bolesnikovu kliničkom i bakteriološkom napretku ⁵

¹ CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Primjenjivati u kombinaciji s metronidazolom kada je potvrđeno ili se sumnja da anaerobni patogeni pridonose infektivnom procesu.

³ Primjenjivati u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima koji djeluju na Gram-pozitivne organizme kada je potvrđeno ili se sumnja da Gram-pozitivni patogeni pridonose infektivnom procesu.

⁴ Prikazano ukupno trajanje liječenja može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

⁵ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta duljom od 14 dana je vrlo ograničeno.

⁶ Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta je ograničeno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (procijenjeni CrCl > 50 – ≤ 80 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

U tablici 3 prikazane su preporučene prilagodbe doza za odrasle osobe s procijenjenim CrCl od ≤ 50 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doza za odrasle osobe s CrCl ≤ 50 ml/min

Tablica 3: Preporučena doza za odrasle osobe s procijenjenim CrCl¹ od ≤ 50 ml/min

Dobna skupina	Procijenjeni CrCl (ml/min)	Doza ceftazidima/avibaktama ²	Učestalost	Trajanje infuzije
Odrasle osobe	31 – 50	1 g/0,25 g	Svakih 8 sati	2 sata
	16 – 30	0,75 g/0,1875 g	Svakih 12 sati	
	6 – 15		Svaka 24 sata	
	Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti uključujući one na hemodijalizi ³		Svakih 48 sati	

¹ CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.
² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).
³ Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Doza lijeka Zavicefta se na da se provodi hemodijaliza treba primijeniti nakon završetka hemodijalize.

U tablicama 4 i 5 prikazane su preporučene prilagodbe doza za pedijatrijske bolesnike s procijenjenim CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² prema različitim dobnim skupinama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od ≥ 2 godine s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tablica 4: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike s procijenjenim CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Dobna skupina	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Doza ceftazidima/avibaktama ²	Učestalost	Trajanje infuzije
Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 godine do < 18 godina	31 – 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg do maksimalne doze od 1 g/0,25 g	Svakih 8 sati	2 sata
	16 – 30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg do maksimalne doze od 0,75 g/0,1875 g	Svakih 12 sati	
	6 – 15		Svakih 24 sata	
	Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti uključujući one na hemodijalizi ³		Svakih 48 sati	

¹ CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

³ Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Na dane kada se provodi hemodijaliza dozu lijeka Zavicefta treba primijeniti nakon završetka hemodijalize.

Doza za pedijatrijske bolesnike u dobi < 2 godine s CrCl \leq 50 ml/min/1,73 m²

Tablica 5: Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike s procijenjenim CrCl¹ \leq 50 ml/min/1,73 m²

Dobna skupina	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Doza ceftazidima/avibaktama ²	Učestalost	Trajanje infuzije
3 do < 6 mjeseci	31 – 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Svakih 8 sati	2 sata
6 mjeseci do < 2 godine		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Svakih 8 sati	
3 do < 6 mjeseci	16 – 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Svakih 12 sati	
6 mjeseci do < 2 godine		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Svakih 12 sati	

¹ Izračunato primjenom Schwartzove skraćene (*bedside*) formule.

² Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom modeliranju (vidjeti dio 5.2).

Nema dovoljno podataka za preporuku režima doziranja za pedijatrijske bolesnike u dobi < 2 godine s CrCl < 16 ml/min/1,73 m².

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Zavicefta u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 3 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zavicefta se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 120 minuta u odgovarajućem infuzijskom volumenu (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi cefalosporinski antibakterijski lijek.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibakterijskog lijeka (npr. penicilini, monobaktami ili karbapenemi).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). U slučaju reakcija preosjetljivosti liječenje lijekom Zavicefta mora se odmah prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Prije početka liječenja potrebno je ustanoviti ima li bolesnik u anamnezi reakcije preosjetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova. Potreban je oprez kada se ceftazidim/avibaktam primjenjuje u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na peniciline, monobaktame ili karbapeneme koje nisu bile teške.

Proljev povezan s *Clostridioides difficile*

Kod primjene ceftazidima/avibaktama prijavljen je proljev povezan s *Clostridioides difficile*, čija se težina može kretati od blage do opasne po život. Tu je dijagnozu potrebno razmotriti u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene lijeka Zavicefta pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid terapije lijekom Zavicefta i primjenu specifičnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Oštećenje bubrega

Budući da se ceftazidim i avibaktam eliminiraju putem bubrega, njihovu dozu treba smanjiti sukladno stupnju oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2). Kada se u bolesnika s oštećenjem bubrega nije smanjila doza ceftazidima, povremeno su prijavljene neurološke posljedice, uključujući tremor, mioklonus, nekonvulzivni epileptički status, konvulzije, encefalopatiju i komu.

Savjetuje se pažljivo praćenje procijenjenog klirensa kreatinina u bolesnika s oštećenom bubrega. U nekih bolesnika, osobito ranije tijekom liječenja infekcije, klirens kreatinina procijenjen na temelju serumskog kreatinina može se brzo promijeniti.

Nefrotoksičnost

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemida) može štetno utjecati na bubrežnu funkciju.

Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (DAGT ili Coombsov test) i mogući rizik od hemolitičke anemije

Primjena ceftazidima/avibaktama može dovesti do pozitivnog nalaza direktnog antiglobulinskog testa (DAGT ili Coombsov test), što može utjecati na križnu probu krvi i/ili uzrokovati imunu hemolitičku anemiju izazvanu primjenom lijeka (vidjeti dio 4.8). Iako je serokonverzija dokazana DAGT-om u bolesnika koji su primali lijek Zavicefta bila vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (procijenjeni raspon serokonverzije u ispitivanjima faze 3 bio je 3,2% do 20,8% u bolesnika s negativnim Coombsovim testom na početku i na najmanje jednom kontrolnom testom), nije bilo dokaza hemolize u bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvio pozitivan nalaz DAGT-a. Međutim, ne može se isključiti mogućnost pojave hemolitičke anemije tijekom liječenja lijekom Zavicefta. Tu mogućnost treba ispitati u bolesnika koji razvijaju anemiju tijekom ili nakon liječenja lijekom Zavicefta.

Ograničenja kliničkih podataka

Klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Zavicefta provedena su kod kompliciranih intraabdominalnih infekcija, kompliciranih infekcija mokraćnog sustava i bolničkih pneumonija (uključujući pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom).

Komplicirane intraabdominalne infekcije u odraslih osoba

U dva ispitivanja kod bolesnika s kompliciranim intraabdominalnim infekcijama, najčešća dijagnoza (otprilike 42%) bila je perforacija crvuljka ili apsces u tkivu oko crvuljka. Otprilike 87% bolesnika imalo je APACHE II rezultat ≤ 10 , a 4% bolesnika imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja. Smrt je nastupila u 2,1% (18/857) bolesnika koji su primali lijek Zaviceftu i metronidazol i u 1,4% (12/863) bolesnika koji su primali meropenem.

U podskupini s vrijednosti CrCl na početku od 30 do 50 ml/min, smrt je nastupila u 16,7% (9/54) bolesnika koji su primali lijek Zavicefta i metronidazol te u 6,8% (4/59) bolesnika koji su primali meropenem. Bolesnici s CrCl od 30 do 50 ml/min primili su nižu dozu lijeka Zavicefta nego što je trenutno preporučeno za bolesnike u ovoj podskupini.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih osoba

U dva ispitivanja kod bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava, 381/1091 (34,9%) uključeni bolesnik s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava nije imao pijelonefritis dok je 710 (65,1%) uključenih bolesnika imalo akutni pijelonefritis (mMITT populacija). Ukupno je 81 (7,4%) bolesnik s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava imao bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolnička pneumonija (uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom) u odraslih osoba

U jednom ispitivanju kod bolesnika sa nozokomijalnom pneumonijom, 280/808 (34,7%) imalo je pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom i 40/808 (5%) imalo je bakterijemiju na početku ispitivanja.

Bolesnici s ograničenim mogućnostima liječenja

Primjena ceftazidima/avibaktama za liječenje bolesnika s infekcijama Gram-negativnim aerobnim patogenima a koji imaju ograničene mogućnosti liječenja temelji se na iskustvu primjene samo ceftazidima i analizi farmakokinetičkog-farmakodinamičkog odnosa za ceftazidim/avibaktam (vidjeti dio 5.1).

Spektar djelovanja ceftazidima/avibaktama

Ceftazidim malo utječe ili ne utječe na većinu Gram-pozitivnih organizama i anaeroba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Dodatne antibakterijske lijekove potrebno je primjenjivati kada je potvrđeno ili se sumnja da navedeni patogeni pridonose razvoju infekcije.

Inhibitorski spektar avibaktama obuhvaća mnoge enzime koji inaktiviraju ceftazidim, uključujući beta-laktamaze Ambler klase A i beta-laktamaze klase C. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D (vidjeti dio 5.1).

Neosjetljivi organizmi

Dugotrajna primjena može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama (npr. enterokoka, gljivica), što može zahtijevati privremen prekid liječenja ili provedbu drugih odgovarajućih mjera.

Utjecaj na laboratorijske pretrage

Ceftazidim može utjecati na metode redukcije bakra (Benedictova reakcija, Fehlingova reakcija, Clinitest) za detektiranje glikozurije, što dovodi do lažno pozitivnih nalaza. Ceftazidim ne utječe na enzimske testove za glikozuriju.

Dijeta s kontroliranim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži približno 146 mg natrija po bočici, što odgovara 7,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza lijeka odgovara 22% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema

preporukama SZO za odraslu osobu. Smatra se da lijek Zavicefta ima visok sadržaj natrija. To treba uzeti u obzir prilikom primjene lijeka Zavicefta u bolesnika koji su na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

Zavicefta se može razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u pogledu ukupne količine natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

Pedijatrijska populacija

Postoji potencijalan rizik od predoziranja, osobito u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 12 mjeseci. Potreban je oprez pri izračunavanju volumena primijenjene doze (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro je avibaktam supstrat prijenosnika OAT1 i OAT3, koji bi mogli pridonositi aktivnom preuzimanju avibaktama iz krvnog odjeljka i time utjecati na njegovo izlučivanje. Probenecid (potentan inhibitor prijenosnika OAT) *in vitro* inhibira to preuzimanje za 56% do 70% te stoga može izmijeniti eliminaciju avibaktama. Budući da nije provedeno kliničko ispitivanje interakcija između avibaktama i probenecida, ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

Avibaktam nije pokazao značajnu inhibiciju enzima citokroma P450 *in vitro*. Avibaktam i ceftazidim nisu pokazali indukciju citokroma P450 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Budući da avibaktam i ceftazidim ne inhibiraju glavne bubrežne ni jetrene prijenosnike unutar klinički značajnog raspona izloženosti, smatra se da je mogućnost interakcije putem tih mehanizama mala.

Klinički podaci pokazali su da nema interakcije između ceftazidima i avibaktama, kao ni između ceftazidima/avibaktama i metronidazola.

Druge vrste interakcija

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemida) može štetno utjecati na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).

Kloramfenikol ostvaruje antagonističko djelovanje *in vitro* kada se primjenjuje s ceftazidimom ili drugim cefalosporinima. Iako klinički značaj ovog nalaza nije poznat, navedenu kombinaciju lijekova treba izbjegavati zbog mogućih antagonističkih učinaka *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja ceftazidima na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, okot ni postnatalni razvoj. Ispitivanja avibaktama na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, bez dokazanih teratogenih učinaka (vidjeti dio 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato izlučuje li se avibaktam u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ceftazidimom/avibaktamom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci ceftazidima/avibaktama na plodnost ljudi. Nema dostupnih podataka o ispitivanjima ceftazidima na životinjama. Ispitivanja avibaktama na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon primjene lijeka Zavicefta mogu se javiti nuspojave (npr. omaglica) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3, 2024 odraslih osoba bilo je liječeno lijekom Zavicefta. Najčešće nuspojave, koje su se javile kod $\geq 5\%$ bolesnika liječenih lijekom Zavicefta, bile su pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa, mučnina i proljev. Mučnina i proljev su obično bile blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su kod primjene samo ceftazidima i/ili su utvrđene tijekom primjene lijeka Zavicefta u kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti temelje se na nuspojavama i/ili potencijalno klinički značajnim laboratorijskim odstupanjima, a definiraju se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 6 Učestalost nuspojava prema organskim sustavima

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		kandidijaza (uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i oralnu kandidijazu)	kolitis uzrokovan bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> pseudo-membranozni kolitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa	eozinofilija trombocitoza trombocitopenija	neutropenija leukopenija limfocitoza		agranulocitoza hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja omaglica	parestezija		
Poremećaji probavnog sustava		proljevi bol u abdomenu mučnina povraćanje	disgeuzija		
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi povišene vrijednosti gama-glutamil-transferaze povišene vrijednosti laktatne dehidrogenaze u krvi			žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		makulopapularni osip urtikarija pruritus			toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem angioedem reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			povišene vrijednosti kreatinina u krvi povišene vrijednosti ureje u krvi akutno oštećenje bubrega	tubulo-intersticijski nefritis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		tromboza na mjestu infuzije flebitis na mjestu infuzije pireksija			

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima o sigurnosti primjene dobivenim tijekom dva ispitivanja u kojima su 61 bolesnik (u dobi od 3 godine do manje od 18 godina) s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i 67 bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava (u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina) primili lijek Zavicefta. Sveukupno, sigurnosni profil lijeka u navedenih 128 pedijatrijskih bolesnika bio je sličan sigurnosnom profilu lijeka koji je zabilježen u odrasloj populaciji s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Predoziranje ceftazidimom/avibaktamom može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu, i to zbog ceftazidimske sastavnice.

Serumske vrijednosti ceftazidima mogu se sniziti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Tijekom hemodijalize u trajanju od 4 sata uklonjeno je 55% doze avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, ostali beta-laktamski lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija, cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD52

Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske peptidoglikanske stanične stijenke nakon vezanja za proteine koji vežu penicilin (engl. *penicillin binding proteins*, PBP), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice. Avibaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaze, koji djeluje tako da s tim enzimom stvara kovalentni spoj koji je stabilan na hidrolizu. Inhibira beta-laktamaze Ambler klase A i klase C te neke enzime klase D, uključujući beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), KPC i OXA-48 karbapenemaze, te AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo- beta-laktamaze) i ne može inhibirati mnoge enzime klase D.

Rezistencija

Bakterijski mehanizmi rezistencije koji bi mogli utjecati na ceftazidim/avibaktam uključuju mutirane ili stečene PBP-ove, smanjenu propusnost vanjske membrane za bilo koju od dvije djelatne tvari, aktivni efluks bilo koje od dvije djelatne tvari te beta-laktamaze koje su refraktorne na inhibiciju avibaktamom i koje su sposobne hidrolizirati ceftazidim.

Antibakterijska aktivnost u kombinaciji s drugim antibakterijskim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* kombinacije ceftazidima/avibaktama i metronidazola, tobramicina, levofloksacina, vankomicina, linezolida, kolistina i tigeciklina nisu pokazala sinergističko niti antagonističko djelovanje.

Grafične vrijednosti testova osjetljivosti

Grafične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za ceftazidim/avibaktam koje je utvrdilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sljedeće:

Organizmi	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Pokazalo se da antimikrobna aktivnost ceftazidima protiv specifičnih patogena najbolje korelira s postotkom vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad minimalne inhibitorne koncentracije ceftazidima/avibaktama (%fT > MIK ceftazidima/avibaktama). Za avibaktam je indeks farmakokinetičkog/farmakodinamičkog odnosa postotak vremena tijekom intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka iznad grafične koncentracije (%fT > C_T).

Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim je ispitivanjima dokazana djelotvornost protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na ceftazidim-avibaktam *in vitro*.

Komplicirane intraabdominalne infekcije

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Klinička djelotvornost protiv sljedećih patogena relevantnih za odobrene indikacije nije ustanovljena, premda ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da bi oni bili osjetljivi na ceftazidim/avibaktam u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije.

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Podaci iz ispitivanja *in vitro* pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftazidim/avibaktam:

- *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin i rezistentan na meticilin)
- anaerobne bakterije
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pedijatrijska populacija

Lijek Zavicefta je procijenjen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina u dva jednostruko slijepa, randomizirana, komparativna klinička ispitivanja faze 2, od kojih je jedno provedeno na bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom, a drugo na bolesnicima s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava. Primarni cilj oba ispitivanja bila je procjena sigurnosti i podnošljivosti ceftazidim-avibaktama (+/- metronidazol). Sekundarni ciljevi uključivali su procjenu farmakokinetike i djelotvornosti; djelotvornost je bila deskriptivna mjera ishoda u oba ispitivanja. U pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom stopa kliničkog izlječenja kod utvrđivanja izlječenja (engl. *test-of-cure*, TOC) (u populaciji s namjerom liječenja) iznosila je 91,8%

(56/61) za lijek Zavicefta, u usporedbi s 95,5% (21/22) za meropenem. U pedijatrijskih bolesnika s kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava stopa mikrobiološke eradikacije kod utvrđivanja izlječenja (u populaciji s mikrobiološkom namjerom liječenja) iznosila je 79,6% (43/54) za lijek Zavicefta, u usporedbi s 60,9% (14/23) za cefepim.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zavicefta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju komplicirane intraabdominalne infekcije, komplicirane infekcije mokraćnog sustava, pneumonije i Gram negativnih bakterijskih infekcija (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vezanje i ceftazidima i avibaktama za proteine u ljudi iznosi otprilike 10% odnosno 8%. Nakon višestrukih doza ceftazidima/avibaktama od 2 g/0,5 g primijenjenih infuzijom zdravim odraslim osobama tijekom 2 sata svakih 8 sati, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za ceftazidim i avibaktam iznosio je 17 l odnosno 22 l. I ceftazidim i avibaktam prodiru u bronhalnu tekućinu epitelne ovojnice u ljudi u istoj mjeri u koncentracijama koje iznose približno 30% onih u plazmi. Profil koncentracije tijekom vremena u tekućini epitelne ovojnice i u plazmi je sličan.

Prodiranje ceftazidima u neoštećenu krvno-moždanu barijeru je neznatno. Kada su moždane ovojnice upaljene, u cerebrospinalnom likvoru postižu se koncentracije ceftazidima od 4 do 20 mg/l ili više. Prodiranje avibaktama kroz krvno-moždanu barijeru nije se klinički ispitivalo; međutim, kod kunića s upaljenim moždanim ovojnicama, izloženost ceftazidimu i avibaktamu u cerebrospinalnom likvoru iznosila je 43% odnosno 38% plazmatskog AUC-a. Ceftazidim s lakoćom prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metabolizira. Nije primijećen metabolizam avibaktama u preparatima ljudske jetre (mikrosomi i hepatociti). Nakon primjene [¹⁴C]avibaktama, glavna sastavnica povezana s lijekom u ljudskoj plazmi i urinu bio je avibaktam u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) ceftazidima i avibaktama nakon intravenske primjene iznosi približno 2 sata. Ceftazidim se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin glomerularnom filtracijom; približno 80 - 90% doze pronalazi se u urinu unutar 24 sata. Avibaktam se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin bubrežnim klirensom od približno 158 ml/min, što ukazuje na aktivnu tubularnu sekreciju uz glomerularnu filtraciju. Približno 97% doze avibaktama pronalazi se u urinu, od toga 95% unutar 12 sati. Manje od 1% ceftazidima izlučuje se putem žuči, a manje od 0,25% avibaktama u feces.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama približno su linearne u ispitivanom rasponu doza (0,05 g do 2 g) nakon jednokratne intravenske primjene. Nakon višestrukih intravenskih infuzija ceftazidima/avibaktama u dozi od 2 g/0,5 g, primijenjenih zdravim odraslim osobama s normalnom bubrežnom funkcijom svakih 8 sati tijekom najviše 11 dana, nije primijećena značajna kumulacija ceftazidima ni avibaktama.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Eliminacija ceftazidima i avibaktama smanjena je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Prosječno povećanje AUC-a avibaktama u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega je za 3,8 puta i za 7 puta, vidjeti dio 4.2.

Oštećenje jetre

Blago do umjereno oštećenje jetre nije utjecalo na farmakokinetiku ceftazidima u osoba u kojih je intravenski primijenjena doza od 2 g svakih 8 sati tijekom 5 dana, pod uvjetom da im bubrežna funkcija nije bila oštećena. Farmakokinetika ceftazidima u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ustanovljena. Farmakokinetika avibaktama u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja jetre nije ustanovljena.

Budući da ceftazidim i avibaktam naizgled nisu podvrgnuti značajnom metabolizmu u jetri, ne očekuje se da će oštećenje jetre značajno utjecati na sistemski klirens bilo koje od dvije djelatne tvari.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Smanjen klirens ceftazidima primijećen je u starijih bolesnika, što je prvenstveno bila posljedica dobno uvjetovanog smanjenja bubrežnog klirensa ceftazidima. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ceftazidima u starijih bolesnika u dobi od 80 ili više godina iznosila je između 3,5 i 4 sata nakon intravenskih bolusnih injekcija doze od 2 g svakih 12 sati.

Nakon jednokratne intravenske primjene avibaktama u dozi od 500 mg u obliku 30-minutne i.v. infuzije, u starijih je osoba terminalni poluvijek avibaktama bio dulji, što se može pripisati dobno uvjetovanom smanjenju bubrežnog klirensa.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do < 18 godina sa suspektnim ili potvrđenim infekcijama nakon pojedinačne doze ceftazidima od 50 mg/kg i avibaktama od 12,5 mg/kg za bolesnike tjelesne težine < 40 kg ili lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g (2 grama ceftazidima i 0,5 grama avibaktama) za bolesnike tjelesne težine ≥ 40 kg. Koncentracije ceftazidima i avibaktama u plazmi bile su slične u sve četiri dobne kohorte u ispitivanju (3 mjeseca do < 2 godine, 2 do < 6 godina, 6 do < 12 godina i 12 do < 18 godina). Vrijednosti AUC_{0-t} i C_{max} ceftazidima i avibaktama u dvije kohorte sa starijim pedijatrijskim bolesnicima (pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do < 18 godina), u kojim se provelo opsežnije farmakokinetičko uzorkovanje, bile su slične onima zabilježenim u zdravih odraslih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su primali lijek Zavicefta u dozi od 2 g/0,5 g. Podaci iz ovog ispitivanja i dvaju ispitivanja faze 2 na pedijatrijskim bolesnicima s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom i kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava objedinjeni su s farmakokinetičkim podacima dobivenim od odraslih osoba (od faze 1 do faze 3) kako bi se ažurirao model populacijske farmakokinetike koji se koristio za provođenje simulacija za procjenu postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja. Rezultati ovih simulacija pokazali su da preporučeni režimi doziranja za pedijatrijske bolesnike s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom, kompliciranom infekcijom mokraćnog sustava i bolničkom pneumonijom/pneumonijom povezanom s mehaničkom ventilacijom, uključujući prilagodbe doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, dovode do sistemske izloženosti i vrijednosti postizanja farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja sličnih onima zabilježenim u odraslih osoba kod primjene odobrene doze lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g tijekom 2 sata, svakih 8 sati.

Iskustvo s primjenom ceftazidima i avibaktama je ograničeno u pedijatrijskim skupinama u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci. Preporučeni režimi doziranja temelje se na simulacijama provedenim primjenom konačnih modela populacijske farmakokinetike. Simulacije su pokazale da preporučeni režimi doziranja dovode do izloženosti usporedivih s izloženostima u drugih dobnih skupina s postignućem farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja > 90%. Na temelju podataka iz dovršenih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja kod preporučenih režima doziranja nije bilo dokaza prevelike ili premale izloženosti u ispitanika u dobi od 3 mjeseca do < 6 mjeseci.

Nadalje, podaci za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 mjeseca do < 2 godine s oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vrlo su ograničeni te nema podataka vezanih za teško oštećenje funkcije bubrega iz dovršenih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja. Modeli populacijske farmakokinetike za ceftazidim i avibaktam korišteni su za provođenje simulacija za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Spol i rasa

Spol i rasa ne utječu značajno na farmakokinetiku ceftazidima/avibaktama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ceftazidim

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftazidima.

Avibaktam

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti avibaktama.

Reproduktivna toksičnost

Kod skotnih ženki kunića kojima je primijenjen avibaktam u dozama od 300 i 1000 mg/kg/dan primijećeno je o dozi ovisno smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine fetusa i usporeno okoštavanje, što bi moglo biti povezano s toksičnošću u majke. Razine plazmatske izloženosti uz dozu pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. NOAEL) za majku i fetus (100 mg/kg/dan) ukazuju na umjerene do niske sigurnosne granice.

Kod štakora nisu primijećeni štetni učinci na embriofetalni razvoj ni plodnost. Nakon primjene avibaktama ženkama štakora tijekom cijelog razdoblja skotnosti i laktacije, nije primijećen učinak na preživljenje, rast i razvoj mladunčadi, ali je kod manje od 10% mladunaca zabilježena povećana incidencija dilatacije bubrežnog pelvisa i uretera pri razinama izloženosti majke koje su bile približno 1,5 ili više puta veće od terapijske izloženosti kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev karbonat (bezvodni)

6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost lijeka Zavicefta s drugim lijekovima nije ustanovljena. Zavicefta se ne smije miješati s otopinama koje sadrže druge lijekove niti fizički dodavati u njih.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Suhi prašak:

3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Rekonstituirani sadržaj bočice mora se odmah primijeniti.

Nakon razrjeđivanja:

Vrećice za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 24 sata (od početnog probijanja bočice) na temperaturi od 2 do 8°C i nakon toga do najviše 12 sati na temperaturi koja ne smije biti viša od 25°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako rekonstitucija/razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Štrcaljke za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom najviše 6 sati (od početnog probijanja bočice) na sobnoj temperaturi od 15 do 25°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na sobnoj temperaturi od 15 do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 20 ml (staklo tipa 1), zatvorena gumenim (halobutil) čepom i aluminijskim prstenom s "flip-off" zatvaračem.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a dobiveni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituirana otopina je blijedožuta otopina koja ne sadrži čestice.

Lijek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinacija dvije djelatne tvari; jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 4:1. Preporuke za doziranje temelje se samo na komponenti ceftazidima.

Kod pripreme i primjene otopine moraju se primijeniti standardne aseptične tehnike. Doze se mogu pripremiti u vrećici za infuziju odgovarajuće veličine ili štrcaljki za infuziju.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica.

Jedna bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti dulje od 30 minuta.

Upute za pripremu doza za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 8 do 40 mg/ml ceftazidima. Detaljno su opisani i koraci za pripremu koncentracije od 20 mg/ml (dovoljne za većinu situacija) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **8 do 40 mg/ml** ceftazidima):
 - a) Vrećica za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine u vrećicu za infuziju koja sadrži bilo koju od sljedećih otopina: otopinu natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, otopinu dekstroze 50 mg/ml (5%) za injekciju, otopinu natrijevog klorida 4,5 mg/ml i dekstroze 25 mg/ml za injekciju (0,45% natrijevog klorida i 2,5% dekstroze) ili otopinu Ringerovog laktata.
 - b) Štrcaljka za infuziju: Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrijeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine dekstroze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.

Pogledajte tablicu 7 u nastavku.

Tablica 7: Priprema doza lijeka Zavicefta za odrasle osobe i pedijatrijske bolesnike u VREĆICI ZA INFUZIJU ili ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU

Doza lijeka Zavicefta (ceftazidim) ¹	Volumen koji treba izvući iz rekonstituirane bočice	Konačan volumen nakon razrijeđivanja u vrećici za infuziju	Konačan volumen u štrcaljki za infuziju
2 g	sav sadržaj (približno 12 ml)	50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml do 125 ml	25 ml do 50 ml
0,75 g	4.5 ml	19 ml do 93 ml	19 ml do 50 ml
Sve druge doze	Volumen (ml) izračunat na temelju potrebne doze: Doza (mg ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidima	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini vrećice za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)	Volumen (ml) će se razlikovati ovisno o dostupnoj veličini štrcaljke za infuziju i ciljanoj konačnoj koncentraciji (mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima)

¹ Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Priprema lijeka Zavicefta za primjenu kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do 12 mjeseci u ŠTRCALJKI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeći postupak opisuje korake za pripremu otopine za infuziju s konačnom koncentracijom od 20 mg/ml ceftazidima (dovoljnom za većinu situacija). Mogu se pripremiti druge koncentracije, ali raspon konačne koncentracije mora iznositi od 8 do 40 mg/ml ceftazidima.

1. Pripremite **rekonstituiranu otopinu (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
 - a) Uvedite iglu štrcaljke kroz čep bočice i injicirajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
 - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
 - c) **Nakon** što se lijek otopi uvedite iglu za odzračivanje kroz čep bočice da biste smanjili tlak unutar bočice (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Pripremite **konačnu otopinu** za infuziju do konačne koncentracije od **20 mg/ml ceftazidima**:
 - a) Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu prenošenjem pažljivo izračunatog volumena rekonstituirane otopine i dostatnog volumena otopine za razrijeđivanje (otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine dekstroze 50 mg/ml (5%) za injekciju) u štrcaljku za infuziju.
 - b) Pogledajte tablice 8, 9 ili 10 u nastavku kako biste provjerili izračune. Navedene vrijednosti su približne jer može biti potrebno zaokružiti ih do najbliže oznake graduacije na štrcaljki odgovarajuće veličine. Napominjemo da tablice NE uključuju sve moguće izračunate doze, ali mogu poslužiti za procjenu približnog volumena za provjeru izračuna.

Tablica 8: Priprema doze lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl > 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 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
3 mjeseca do < 6 mjeseci 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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Tablica 9: Priprema lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 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
3 mjeseca do < 6 mjeseci 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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

Tablica 10: Priprema lijeka Zavicefta (konačna koncentracija od 20 mg/ml ceftazidima) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 do 12 mjeseci s CrCl od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Dob i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) ¹	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Volumen rekonstituirane otopine koji treba izvući iz bočice (ml)	Volumen otopine za razrijeđivanje koncentrata (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 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
3 mjeseca do < 6 mjeseci 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 Izračunato samo na temelju komponente ceftazidima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1109/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02/2021

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.