

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zavicefta 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ceftazidimă pentahidrat echivalent cu ceftazidimă 2 g și avibactam sodic echivalent cu 0,5 g avibactam.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține 167,3 mg ceftazidimă și 41,8 mg avibactam (vezi pct. 6.6).

Excipient cu efect cunoscut:

Zavicefta conține aproximativ 146 mg de sodiu per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere albă până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zavicefta este indicat la adulți și pacienți adolescenți și copii de la naștere pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Infecții intraabdominale complicate (IIAc)
- Infecții ale tractului urinar complicate (ITUc), inclusiv pielonefrită
- Pneumonie dobândită în spital (PDS), inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP)

Tratamentul pacienților adulți cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau se suspectează că ar fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Zavicefta este indicat și în tratamentul infecțiilor cauzate de organisme aerobe Gram-negativ la adulți și pacienți adolescenți și copii de la naștere cu opțiuni limitate de tratament (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă ca Zavicefta să fie utilizat în tratamentul infecțiilor cauzate de organisme aerobe Gram-negativ la adulți și pacienți adolescenți și copii de la naștere cu opțiuni limitate de tratament, doar după consultare cu un medic cu experiență adecvată în tratamentul bolilor infecțioase (vezi pct. 4.4).

Doze

Dozaj la adulți cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min

Tabelul 1 prezintă dozele pentru adulți cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tabelul 1. Regimul dozelor pentru adulți cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min¹

Tipul infecției	Doza ceftazidimă /avibactam	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
IIAc ^{2,3}	2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	5-14 zile
ITUc, inclusiv pielonefrită ³	2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	5-10 zile ⁴
PDS/VAP ³	2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	7-14 zile
Bacteriemie asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile de mai sus	2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	Durata tratamentului trebuie să fie în concordanță cu localizarea infecției.
Infecții cauzate de organisme aerobe Gram- negativ la pacienți cu opțiuni limitate de tratament ^{2,3}	2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	În funcție de severitatea infecției, patogen(i) și progresul clinic și bacteriologic al pacientului ⁵

¹ClCr estimat folosind formula Cockcroft-Gault.

²A se utiliza în asociere cu metronidazol atunci când se cunoaște sau se suspectează că agenți patogeni anaerobi contribuie la procesul infecțios.

³A se utiliza în asociere cu un agent antibacterian activ împotriva patogenilor Gram-pozitiv, când se cunoaște sau se suspectează că acești agenți patogeni contribuie la procesul infecțios.

⁴Durata totală prezentată poate include administrarea de Zavicefta intravenos urmată de tratament oral adecvat.

⁵Experiența privind utilizarea Zavicefta pentru mai mult de 14 zile este foarte limitată.

Dozaj la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabelul 2 prezintă dozele intravenoase recomandate pentru copii și adolescenți cu un clearance estimat al creatininei (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tabelul 2 Doza recomandată la copii și adolescenți de la vârsta de 3 luni cu ClCr¹ estimat >50 ml/min/1,73 m²

Tipul infecției	Grupa de vârstă ⁸	Doza de ceftazidimă/avibactam ⁷	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
IIAc ^{2,3} SAU ITUc, inclusiv pielonefrită ³ SAU	6 luni până la < 18 ani	50 mg/kg/12,5 mg/kg până la un maximum de 2 g/0,5 g	La 8 ore	2 ore	IIAc: 5 – 14 zile
			La 8 ore	2 ore	ITUc ⁴ : 5 – 14 zile
PDS/VAP ³ SAU Infecții cauzate de organisme aerobe Gram-negativ la pacienți cu opțiuni limitate de tratament (OLT) ^{2,3}	3 luni până la < 6 luni ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	La 8 ore	2 ore	PDS/VAP: 7 – 14 zile OLT: În funcție de severitatea infecției, patogen(i) și progresul clinic și bacteriologic al pacientului ⁵

¹ClCr estimat utilizând formula Schwartz la patul pacientului.

²A se utiliza în asociere cu metronidazol dacă microorganismele anaerobe sunt cunoscute sau suspectate a fi implicate în infecție

³A se utiliza în asociere cu un antibiotic activ împotriva microorganismelor Gram-pozitiv, când se cunoaște sau se suspectează că aceștia contribuie la infecție.

⁴Durata totală a tratamentului prezentată poate include administrarea de Zavicefta intravenos urmată de tratament oral adecvat.

⁵Experiența privind utilizarea Zavicefta pentru mai mult de 14 zile este foarte limitată.

⁶Experiența privind utilizarea Zavicefta la copii cu vârsta între 3 luni până la < 6 luni este limitată (vezi pct. 5.2.)

⁷Ceftazidimă/avibactam este o combinație de medicamente într-un raport fix de 4:1 și recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă (vezi pct. 6.6).

⁸Pacienții copii și adolescenți studiați de la vârsta de 3 până la 12 luni erau născuți la termen (≥37 săptămâni de gestație).

Tabelul 3: Doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 3 luni⁹

Tipul infecției	Grupa de vârstă		Doza de ceftazidimă/avibactam ⁵	Frecvența	Durata perfuziei	Durata tratamentului
IIAc ^{1,2} SAU ITUc, inclusiv pielonefrită ² SAU	Nou-născuți și sugari la termen	> 28 zile până la < 3 luni	30 mg/kg/7,5 mg/kg	La 8 ore	2 ore	IIAc: 5 – 14 zile ITUc ³ : 5 – 14 zile
		De la naștere până la ≤ 28 zile	20 mg/kg/5 mg/kg			
PDS/VAP ² SAU Infecții cauzate de organisme aerobe Gram-negativ la pacienți cu opțiuni limitate de tratament (OLT) ^{1,2}	Nou-născuți prematuri și sugari ⁶	> 44 săptămâni până la < 53 săptămâni VPM ⁷	30 mg/kg/7,5 mg/kg	La 8 ore	2 ore	PDS/VAP: 7 – 14 zile OLT: În funcție de severitatea infecției, patogen(i) și progresul clinic și bacteriologic al pacientului ⁴
		31 până la ≤ 44 săptămâni VPM ⁷	20 mg/kg/5 mg/kg			
		26 până la < 31 săptămâni VPM ^{7, 8}	20 mg/kg/5 mg/kg	La 12 ore	2 ore	

¹ A se utiliza în asociere cu metronidazol dacă microorganismele anaerobe sunt cunoscute sau suspectate a contribui la procesul infecțios.

² A se utiliza în asociere cu un antibiotic activ împotriva microorganismelor Gram-pozitive, când se cunoaște sau se suspectează că acestea contribuie la procesul infecțios.

³ Durata totală a tratamentului prezentată poate include administrarea de Zavicefta intravenos urmată de tratament oral adecvat.

⁴ Experiența privind utilizarea Zavicefta pentru mai mult de 14 zile este foarte limitată.

⁵ Ceftazidimă/avibactam este o combinație de medicamente într-un raport fix de 4:1 și recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă (vezi pct. 6.6).

⁶ Prematuritatea definită ca < 37 săptămâni de gestație.

⁷ Vârsta postmenstruală.

⁸ Recomandările de dozare pentru pacienții cu VPM de la 26 până la ≤ 31 săptămâni se bazează numai pe modelarea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

⁹ Pacienții cu creatinina serică la limita superioară a normalului pentru vârsta lor sau sub această valoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Tabelul 4 prezintă ajustările de doze la pacienții cu un ClCr estimat ≤ 50 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dozaj la adulți și copii și adolescenți cu ClCr ≤ 50 ml/min

Tabelul 4. Dozele recomandate la adulți cu ClCr estimat¹ ≤ 50 ml/min

Grupa de vârstă	ClCr estimat (ml/min)	Doza de ceftazidimă/avibactam ^{2,4}	Frecvența	Durata perfuziei
Adulți	31-50	1 g/0,25 g	La 8 ore	2 ore
	16-30	0,75 g/0,1875 g	La 12 ore	
	6-15		La 24 ore	
	Boală renală în stadiu terminal, incluzând cazurile cu hemodializă ³		La 48 ore	

¹ClCr estimat folosind formula Cockcroft-Gault.

²Recomandările de doze se bazează pe modelare farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

³Ceftazidimă și avibactam sunt eliminate prin hemodializă (vezi pct. 4.9 și 5.2). Administrarea dozei de Zavicefta în zilele de hemodializă trebuie făcută după terminarea hemodializei.

⁴Ceftazidimă/avibactam este o combinație de medicamente într-un raport fix de 4:1 și recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă (vezi pct. 6.6).

Tabelele 5 și 6 prezintă ajustările dozei recomandate pentru copii și adolescenți cu ClCr estimat ≤ 50 ml/min/1,73 m² în funcție de diferitele grupe de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dozaj la copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 ani cu ClCr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabelul 5. Dozele recomandate la copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani până la < 18 ani, cu ClCr¹ estimat ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupa de vârstă	ClCr estimat (ml/min/1,73 m ²)	Doza de ceftazidimă/avibactam ^{2,4}	Frecvența	Durata perfuziei
Copii și adolescenți cu vârsta de la 2 ani la <18 ani	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg până la un maximum de 1 g/0,25 g	La 8 ore	2 ore
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg până la un maximum de 0,75 g/0,1875 g	La 12 ore	
	6-15		La 24 ore	
	Boală renală în stadiu terminal, incluzând cazurile cu hemodializă ³		La 48 ore	

¹ClCr estimat utilizând formula Schwartz la patul pacientului.

²Recomandările privind doza se bazează pe modelarea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

³Ceftazidimă și avibactam sunt eliminate prin hemodializă (vezi pct. 4.9 și 5.2). Administrarea dozei de Zavicefta în zilele de hemodializă trebuie făcută după terminarea hemodializei.

⁴Ceftazidimă/avibactam este o combinație de medicamente într-un raport fix de 4:1 și recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă (vezi pct. 6.6).

Dozaj la copii și adolescenți cu vârsta de la 3 luni la <2 ani cu ClCr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabelul 6. Dozele recomandate la copii și adolescenți cu vârsta de la 3 luni la < 2 ani, cu ClCr¹ estimat ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupa de vârstă ⁴	ClCr estimat (ml/min/1,73 m ²)	Doza de ceftazidimă/avibactam ^{2,3}	Frecvența	Durata perfuziei
6 luni până la < 2 ani	31 la 50	25 mg/kg/6.25 mg/kg	La 8 ore	2 ore
3 până la < 6 luni		20 mg/kg/5 mg/kg	La 8 ore	
6 luni până la < 2 ani	16 la 30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	La 12 ore	
3 până la < 6 luni		15 mg/kg/3,75 mg/kg	La 12 ore	

¹Calculat utilizând formula Schwartz la patul pacientului.

²Recomandările privind doza se bazează pe modelarea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

³Ceftazidimă/avibactam este o combinație de medicamente într-un raport fix de 4:1 și recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă (vezi pct. 6.6).

⁴Pacienții copii care au fost studiați de la vârsta de 3 la 12 luni erau născuți la termen (≥ 37 săptămâni de gestație).

Nu există date suficiente pentru a face o recomandare privind doza la copii cu vârsta de la 3 luni până la < 2 ani care au un ClCr < 16 ml/minut/1,73 m².

Nu există date suficiente pentru a face o recomandare privind doza la copii de la naștere până la vârsta de 3 luni cu semne de insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Zavicefta se administrează prin perfuzie intravenoasă timp de 120 de minute în volume perfuzabile corespunzătoare (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la orice antibiotic din grupa cefalosporinelor.

Hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică, reacții adverse cutanate grave) la orice alt tip de antibiotic β-lactamic (de exemplu peniciline, monobactami sau carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (vezi pct. 4.3 și 4.8). În cazul reacțiilor de hipersensibilitate, tratamentul cu Zavicefta trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsuri de urgență adecvate.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat spre sindromul Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut care poate duce la infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului, trebuie stabilit dacă pacientul are antecedente de reacții de hipersensibilitate la cef tazidimă, alte cefalosporine, sau orice alt tip de antibiotic β -lactamic. Se recomandă prudență dacă cef tazidimă/avibactam este administrat la pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-grave la peniciline, monobactami sau carbapeneme.

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile*

Diareea asociată cu *Clostridioides difficile* a fost raportată pentru cef tazidimă/avibactam, iar severitatea poate varia de la ușoară la amenințătoare de viață. Acest diagnostic trebuie avut în vedere la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării de Zavicefta (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zavicefta și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Insuficiență renală

Cef tazidimă și avibactam sunt eliminate pe cale renală, prin urmare, doza trebuie redusă în funcție de gradul de insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Sechele neurologice, inclusiv tremor, mioclonie, status epilepticus non-convulsiv, convulsii, encefalopatie și comă, au fost raportate ocazional pentru cef tazidimă atunci când doza nu a fost redusă la pacienții cu insuficiență renală.

La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea cu atenție a clearance-ului estimat al creatininei. La unii pacienți, clearance-ul estimat al creatininei serice se poate modifica rapid în special în faza inițială a infecției.

Nefrotoxicitate

Tratamentul concomitent cu doze mari de cefalosporine și medicamente nefrotoxice precum aminoglicozide sau diuretice puternice (de exemplu furosemid) poate afecta funcția renală.

Seroconversia testului antiglobulinic direct (TAGD sau testul Coombs) și riscul potențial de anemie hemolitică

Utilizarea de cef tazidimă/avibactam poate determina apariția unui test direct antiglobulinic (TDAG sau test Coombs) pozitiv, care poate interfera cu testul de compatibilitate încrucișată a sângelui și/sau poate produce anemie hemolitică imună indusă medicamentos (vezi pct. 4.8). În timp ce seroconversia TAGD la pacienții care au primit Zavicefta a fost frecventă în studiile clinice (rata de seroconversie în studiile de fază 3 a fost între 3,2% și 20,8% la pacienții cu test Coombs inițial negativ și cu cel puțin un test de monitorizare, nu au existat dovezi de hemoliză la pacienții care au dezvoltat TAGD pozitiv sub tratament. Cu toate acestea, posibilitatea apariției anemiei hemolitice în asociere cu tratamentul cu Zavicefta nu poate fi eliminată. La pacienții care prezintă anemie în timpul sau după tratamentul cu Zavicefta trebuie investigată această posibilitate.

Limitările datelor clinice

Au fost efectuate studii clinice de eficacitate și siguranță pentru Zavicefta doar în infecții intraabdominale complicate, infecții ale tractului urinar complicate și pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP).

Infecțiile intraabdominale complicate la adulți

În două studii cu pacienți cu infecții intraabdominale complicate, cel mai frecvent diagnostic (aproximativ 42%) a fost perforația apendicelui sau abcesul periapendicular. Aproximativ 87% dintre pacienții au prezentat scoruri APACHE II de ≤ 10 și 4% au prezentat bacteriemie inițială. Decesul a survenit la 2,1% (18/857) dintre pacienții cărora li s-a administrat Zavicefta și metronidazol, respectiv la 1,4% (12/863) dintre pacienții cărora li s-a administrat meropenem.

În cadrul unui subgrup cu valori inițiale ale ClCr de 30 până la 50 ml/min, decesul a survenit la 16,7% (9/54) dintre pacienții cărora li s-a administrat Zavicefta și metronidazol, și la 6,8% (4/59) dintre pacienții cărora li s-a administrat meropenem. Pacienții cu ClCr de 30 până la 50 ml/min au primit o doză de Zavicefta mai mică decât cea recomandată în mod normal în acest sub-grup.

Infecții complicate ale tractului urinar la adulți

În două studii cu pacienți cu infecții complicate ale tractului urinar, 381/1091 (34,9%) dintre pacienții au fost înrolați cu infecții complicate ale tractului urinar fără pielonefrită, iar 710 (65,1%) au fost înrolați cu pielonefrită acută (populație – modified intention-to-treat). Un total de 81 pacienți cu infecții complicate ale tractului urinar (7,4%) au prezentat bacteriemie inițială.

Pneumonie dobândită în spital (inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice) la adulți

Într-un studiu unic cu pacienți cu pneumonie dobândită în spital, 280/808 (34,7%) au prezentat pneumonie asociată ventilației mecanice (VAP) și 40/808 (5%) au prezentat inițial bacteriemie.

Pacienți cu opțiuni limitate de tratament

Utilizarea de ceftazidimă/avibactam la pacienții cu infecții cu germeni aerobi Gram-negativ cu opțiuni terapeutice limitate se bazează pe experiența cu ceftazidimă în monoterapie, și pe analiza relației farmacocinetice/farmacodinamice pentru ceftazidimă/avibactam. (vezi pct. 5.1).

Spectrul de acțiune al ceftazidimă/avibactam

Ceftazidima are activitate redusă sau nu are activitate asupra majorității organismelor Gram-pozitiv și anaerobe (vezi pct. 4.2 și 5.1). Când se cunoaște sau se suspectează că acești agenți patogeni contribuie la procesul infecțios, trebuie utilizați agenți antibacterieni adiționali.

Spectrul inhibitor al avibactamului include multe dintre enzimele care inactivează ceftazidima, inclusiv β -lactamazele din clasele Ambler A și C. Avibactam nu inhibă enzimele din clasa B (metalo- β -lactamaze) și nu poate inhiba multe dintre enzimele din clasa D (vezi pct. 5.1).

Microorganisme non-sensibile

Utilizarea prelungită poate determina înmulțirea microorganismelor non-sensibile (de exemplu, enterococi, fungi), ceea ce poate impune întreruperea tratamentului sau adoptarea altor măsuri corespunzătoare.

Interacțiuni cu testele de laborator

Ceftazidima poate interfera cu metodele bazate pe reducerea cuprului (Benedict, Fehling, Clinitest) pentru detectarea glicozuriei, ducând la rezultate fals-pozitive. Ceftazidima nu interferează cu testele enzimactice pentru glicozurie.

Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține aproximativ 146 mg sodiu per flacon, echivalent cu 7,3% din consumul zilnic maxim de sodiu recomandat (CMR) de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 22% din consumul zilnic maxim de sodiu recomandat de OMS. Zavicefta este considerat a avea conținut crescut în sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare la administrarea Zavicefta la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Zavicefta poate fi diluată cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 6.6) și acest lucru trebuie avut în vedere în legătură cu sodiul total care va fi administrat pacientului, din toate sursele.

Copii și adolescenți

Există un risc potențial de supradozaj, în special pentru pacienții copii de la naștere până la mai puțin de 12 luni. Se recomandă precauție atunci când se calculează volumul de administrare a dozei (vezi pct. 4.9 și 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, avibactam este substrat pentru transportorii OAT1 și OAT3, ceea ce poate contribui la absorbția activă a avibactam din sânge și, prin urmare, afectează excreția sa. Probenecid (inhibitor OAT puternic) inhibă absorbția cu 56% până la 70% *in vitro* și, prin urmare, are potențialul de a modifica eliminarea avibactamului. Deoarece nu a fost efectuat un studiu clinic al interacțiunii avibactam și probenecid, administrarea concomitentă de avibactam și probenecid nu este recomandată.

Avibactam nu a prezentat o inhibiție semnificativă a enzimelor citocromului P450 *in vitro*. Avibactam și ceftazidimă nu au prezentat inducția citocromului P450 *in vitro* la concentrații relevante clinic. Avibactam și ceftazidimă nu inhibă transportorii majori renali sau hepatici în intervalul de expunere relevant clinic, de aceea potențialul de interacțiune prin aceste mecanisme este considerat scăzut.

Datele clinice au demonstrat că nu există interacțiuni între ceftazidimă și avibactam sau între ceftazidimă/avibactam și metronidazol.

Alte tipuri de interacțiuni

Tratamentul concomitent cu doze mari de cefalosporine și medicamente nefrotoxice precum aminoglicozide sau diuretice puternice (de exemplu furosemid) poate afecta funcția renală (vezi pct. 4.4).

Cloramfenicolul antagonizează *in vitro* ceftazidimă și alte cefalosporine. Relevanța clinică a acestei observații este necunoscută, dar din cauza posibilității antagonismului *in vivo*, această combinație medicamentoasă trebuie evitată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile pe animale cu ceftazidimă nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrională/fetală, parturiția sau dezvoltarea postnatală. Studiile la animale cu avibactam au arătat toxicitate reproductivă fără dovada efectelor teratogene (vezi pct. 5.3).

Ceftazidimă/avibactam trebuie utilizat în sarcină doar dacă beneficiul potențial depășește riscul posibil.

Alăptarea

Ceftazidima este excretată în laptele uman în cantități mici. Nu se cunoaște dacă avibactam este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe total/temporar tratamentul cu ceftazidimă/avibactam, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Efectele ceftazidimă/avibactam asupra fertilității la om nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date despre studii pe animale cu ceftazidimă. Studiile pe animale cu avibactam nu indică efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În urma administrării de Zavicefta pot apărea reacții adverse (de exemplu amețeală) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În șapte studii clinice de Fază 2 și Fază 3, 2024 de adulți au fost tratați cu Zavicefta. Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite la $\geq 5\%$ din pacienții tratați cu Zavicefta au fost pozitivarea testului Coombs direct, greață și diaree. Greața și diareea au fost de obicei de intensitate slabă sau moderată.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru ceftazidimă administrată în monoterapie și/sau identificate în timpul studiilor clinice de Fază 2 și Fază 3 cu Zavicefta. Reacțiile adverse sunt clasificate conform frecvenței și clasificării pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt derivate din reacții adverse și/sau modificări ale rezultatelor investigațiilor de laborator potențial semnificative clinic și sunt definite utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 7. Frecvența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Candidoză (inclusiv vulvovaginală și orală)	Colită cu <i>Clostridioides difficile</i> Colită pseudomembranoasă		
Tulburări hematologice și limfatice	Test Coombs	Eozinofilie Trombocitoză	Neutropenie Leucopenie		Agranulocitoză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	direct pozitiv	Trombocitopenie	Limfocitoză		Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeală	Parestezii		
Tulburări cardiace					Sindrom Kounis ^{a,*}
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Durere abdominală Greață Vărsături	Disgeuzie		
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorii alanin aminotransferazei Creșterea valorii aspartat aminotransferazei Creșterea valorii serice a fosfatazei alcaline Creșterea gamma-glutamilttransferazei Creșterea valorii serice a lactat dehidrogenazei			Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție maculo-papulară tranzitorie Urticarie Prurit			Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem multiform Angioedem

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
					Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări renale și ale căilor urinare			Creșterea creatininei serice Creșterea uremiei Insuficiență renală acută	Nefrită tubulointerstițială	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Tromboză la locul de administrare a perfuziei Flebită la locul de administrare a perfuziei Febră			

* RAM identificat după autorizare.

^a Sindromul coronarian acut asociat cu o reacție alergică.

Copii și adolescenți

De la naștere până la mai puțin de 3 luni

Evaluarea siguranței la nou-născuți și sugari cu vârsta mai mică de 3 luni se bazează pe datele de siguranță dintr-un studiu clinic în care 46 de pacienți (de la naștere până la vârsta mai mică de 3 luni) au primit Zavicefta. În general, reacțiile adverse raportate la acești 46 de pacienți copii au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Zavicefta la grupe de pacienți mai vârstnici (adică, copii și adolescenți de la vârsta de 3 luni și adulți).

Cu vârsta de 3 luni și mai mari

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți cu vârsta de 3 luni și mai mari se bazează pe datele de siguranță din două studii în care 61 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 3 ani și până la mai puțin de 18 ani) cu infecții intraabdominale complicate și 67 de pacienți cu infecții ale tractului urinar complicate (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și până la mai puțin de 18 ani) au fost tratați cu Zavicefta. În general, profilul de siguranță la acești 128 de pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la grupa de pacienți adulți cu infecții intraabdominale complicate și infecții complicate ale tractului urinar.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu ceftazidimă/avibactam poate conduce la sechele neurologice inclusiv encefalopatie, convulsii și comă, din cauza componentei ceftazidimă.

Nivelele serice de ceftazidimă pot fi reduse prin hemodializă sau dializă peritoneală. Pe parcursul unui interval de hemodializă de 4 ore, 55% din doza de avibactam a fost eliminată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, alte antibiotice beta-lactamice, cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD52

Mecanism de acțiune

Ceftazidima inhibă sinteza peptidoglicanului care intră în compoziția peretelui celular bacterian, în urma legării de proteinele de legare a penicilinei (PLP), ceea ce conduce la liza celulei bacteriene și apoptoză. Avibactam este un inhibitor de β -lactamază non β -lactamic, ce acționează prin formarea unui aduct covalent cu enzima, care este stabil la hidroliză. Inhibă β -lactamazele din clasele Ambler A și C și unele enzime din clasa D, inclusiv β -lactamaze cu spectru extins, carbapenemazele KPC și OXA-48 și enzimele de tip AmpC. Avibactam nu inhibă enzimele din clasa B (metalo- β -lactamaze) și nu poate inhiba multe dintre enzimele din clasa D.

Rezistența

Mecanismele de rezistență bacteriană care ar putea afecta ceftazidimă/avibactam includ dezvoltarea de proteine de legare a penicilinei (PLP) mutante sau dobândite, scăderea permeabilității membranei externe pentru oricare dintre compuși, efluxul activ al oricăruia dintre compuși și enzime β -lactamaze refractare la inhibarea de către avibactam și capabile să hidrolizeze ceftazidima.

Activitatea antibacteriană în combinație cu alți agenți antibacterieni

Nu a fost demonstrat sinergismul sau antagonismul în studiile de interacțiune *in vitro* cu ceftazidimă/avibactam și metronidazol, tobramicină, levofloxacină, vancomicină, linezolid, colistină și tigeciclină.

Valori critice pentru testarea sensibilității

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pentru ceftazidimă/avibactam pot fi consultate pe următorul site web:

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

S-a arătat că activitatea antimicrobiană a ceftazidimei împotriva unor patogeni specifici poate fi cel mai bine corelată cu procentul din intervalul în care concentrația de medicament liber se menține peste concentrația minimă inhibitoare de ceftazidimă/avibactam din intervalul de doze ($\% fT > C_{MI}$ de ceftazidimă-avibactam). Pentru avibactam, indicele FC-FD este proporția de timp a concentrației medicamentului liber peste o concentrație prag pe durata intervalului de administrare ($\% fT > C_T$).

Eficacitatea clinică împotriva unor patogeni specifici

În studiile clinice a fost demonstrată eficacitatea împotriva următorilor agenți patogeni menționați sub fiecare indicație, care au fost sensibili la ceftazidimă-avibactam *in vitro*.

Infecții intraabdominale complicate

Microorganisme Gram-negativ

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

Infecții ale tractului urinar complicate

Microorganisme Gram-negativ

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

Pneumonie dobândită în spital, inclusiv pneumonie asociată ventilației mecanice

Microorganisme Gram-negativ

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

Eficacitatea clinică nu a fost stabilită împotriva următorilor agenți patogeni relevanți pentru indicațiile aprobate deși studiile *in vitro* sugerează că ar fi sensibili la ceftazidimă/avibactam în absența mecanismelor de rezistență dobândite.

Microorganisme Gram-negativ

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

Datele *in vitro* indică faptul că următoarele specii nu sunt sensibile la ceftazidimă/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensibil la meticilină și rezistent la meticilină)
- Anaerobi
- *Enterococcus* spp.

- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Copii și adolescenți

De la naștere până la mai puțin de 3 luni

Zavicefta a fost evaluat la copii de la naștere până la mai puțin de 3 luni într-un studiu clinic de fază 2a, în două părți (Partea A și B), în regim deschis, nerandomizat, la pacienți cu infecții suspectate sau confirmate cu agenți patogeni Gram-negativi. Partea A a utilizat o doză unică pentru a evalua profilul farmacocinetic (FC) (obiectivul primar) și a evalua siguranța și tolerabilitatea (obiectivul secundar) pentru ceftazidimă/avibactam. Partea B a utilizat doze multiple pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea (obiectivul primar), în timp ce profilul FC și eficacitatea au fost obiective secundare. Eficacitatea a fost doar un criteriu final descriptiv. Ratele de vindecare clinică sau de ameliorare clinică în partea B au fost de 81,0% (17/21) la TOC (IT) și 75,0% (12/16) la TOC (IT modificată). Rata de eradicare microbiologică sau de eradicare presupusă la TOC (micro-IT) a fost de 80% (8/10).

Cu vârsta de 3 luni și mai mari

Zavicefta a fost evaluat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și până la < 18 ani în două studii clinice de fază 2, randomizate, comparative, în regim simplu orb, unul la pacienți cu IIAC și unul la pacienți cu ITUc. Obiectivul primar în fiecare studiu a fost să se evalueze siguranța și tolerabilitatea ceftazidimă-avibactam (+/- metronidazol). Obiectivele secundare au inclus evaluarea farmacocineticii și a eficacității; eficacitatea a fost un criteriu final descriptiv în ambele studii. Rata de vindecare clinică la TOC (IT) a fost de 91,8% (56/61) pentru Zavicefta, comparativ cu 95,5% (21/22) pentru meropenem la pacienți copii și adolescenți cu IIAC. Rata de eradicare microbiologică la TOC (micro IT) a fost de 79,6% (43/54) pentru Zavicefta, comparativ cu 60,9% (14/23) pentru cefepimă la pacienți copii și adolescenți cu ITUc.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distributie

Legarea ceftazidimei și avibactamului de proteinele plasmatice este scăzută, aproximativ 10% și respectiv, 8%. Volumele de distribuție la starea de echilibru pentru ceftazidimă și avibactam au fost de aproximativ 17 l și, respectiv, 22 l, la adulți sănătoși după doze multiple de 2 g/0,5 g ceftazidimă/avibactam administrate în perfuzie timp de 2 ore la interval de 8 ore. Ceftazidima și avibactam pătrund în lichidul epitelial bronșic în aceeași măsură realizând concentrații de aproximativ 30% din cele plasmatice. Profilul concentrație timp este similar pentru lichidul epitelial bronșic și plasmă.

Pătrunderea ceftazidimei prin bariera hematoencefalică intactă este scăzută. Concentrații de ceftazidimă de la 4 la 20 mg/l sau mai mari se obțin în LCR atunci când meningele este inflammat. Pătrunderea avibactam prin bariera hematoencefalică nu a fost studiată clinic; cu toate acestea, la iepurii cu meningele inflammat, expunerea de ceftazidimă și avibactam în LCR a fost de 43% și, respective, 38% din ASC plasmatică. Ceftazidima traversează rapid bariera fetoplacentară și se excretă în laptele uman.

Metabolizare

Ceftazidima nu este metabolizată. Nu s-a observat metabolizarea avibactamului în preparate hepatice umane (microzomi și hepatocite). Avibactamul nemodificat a fost componenta medicamentoasă majoră din plasmă și urină după dozare cu [¹⁴C]-avibactam.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal ($t_{1/2}$) pentru ceftazidimă și avibactam este de aproximativ 2 ore după administrarea intravenoasă. Ceftazidima se excretă sub formă nemodificată în urină prin filtrare

glomerulară; aproximativ 80-90% din doză se regăsește în urină în 24 de ore. Avibactam se excretă sub formă nemodificată în urină cu un clearance renal de aproximativ 158 ml/min, ceea ce sugerează o secreție tubulară activă pe lângă filtrare glomerulară. Aproximativ 97% din doză de avibactam se regăsește în urină, 95% în 12 ore. Mai puțin de 1% din ceftazidimă se excretă prin bilă și mai puțin de 0,25% din avibactam se excretă prin materiile fecale.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica ceftazidimei și avibactamului este aproximativ liniară în intervalul de doze studiat (între 0,05 g și 2 g) pentru o administrare unică intravenoasă. Nu s-a observat o cumulare considerabilă de ceftazidimă sau avibactam după administrare perfuzabilă intravenoasă multiplă de ceftazidimă/avibactam 2 g/0,5 g la interval de 8 ore, timp de până la 11 zile, la adulți sănătoși cu funcție renală normală.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceftazidimei și avibactamului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. La pacienți cu insuficiență renală moderată și severă, creșterea medie a ASC a avibactam a fost de 3,8 ori și, respectiv de 7 ori; vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Prezența insuficienței hepatice ușoare sau moderată nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii ceftazidimei la persoane cărora li s-a administrat intravenos o doză de 2 g la interval de 8 ore, timp de 5 zile, cu condiția ca funcția renală să nu fi fost afectată. Farmacocinetica ceftazidimei la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost stabilită. Farmacocinetica avibactamului la pacienți cu insuficiență hepatică de orice grad nu a fost studiată.

Deoarece ceftazidima și avibactam nu par să fie metabolizate hepatic în proporție considerabilă, este de așteptat ca clearance-ul sistemic al oricăreia dintre substanțele active să nu fie afectat semnificativ de prezența insuficienței hepatice.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Un clearance redus al ceftazidimei a fost observat la pacienții vârstnici, la care s-a datorat în principal scăderii corelate cu vârsta a clearance-ului renal al ceftazidimei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ceftazidimei a variat între 3,5 și 4 ore după administrarea unor doze de 2 g la interval de 12 ore în bolus intravenos, la pacienți cu vârsta de 80 de ani sau peste.

După administrarea intravenoasă a unei singure doze de 500 mg avibactam în perfuzie i.v. timp de 30 minute, pacienții vârstnici au prezentat un timp de înjumătățire terminal al avibactam mai lent, care poate fi atribuit scăderii corelate cu vârsta a clearance-ului renal.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ceftazidimei și avibactamului au fost evaluate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni până la < 18 ani cu infecții suspectate sau confirmate după o doză unică de ceftazidimă 50 mg/kg și avibactam 12,5 mg/kg pentru pacienții care cântăreau < 40 kg sau Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidimă 2 grame și avibactam 0,5 grame) pentru pacienții care cântăreau ≥ 40 kg. Concentrațiile plasmatice ale ceftazidimei și avibactamului au fost similare în cadrul celor patru cohorte de vârstă din studiu (3 luni până la < 2 ani, 2 până la < 6 ani, 6 până la < 12 ani și 12 până la < 18 ani). Valorile ASC_{0-t} și C_{max} ale ceftazidimei și avibactamului în cele două cohorte mai vârstnice (copii și adolescenți de la 6 până la < 18 ani), care au avut eșantioane de farmacocinetică mai extinse, au fost similare cu cele observate la subiecții adulți sănătoși cu funcție renală normală cărora li s-a administrat Zavicefta 2 g/0,5 g. Datele din acest studiu și din cele două studii pediatrice de fază 2 la pacienți cu IIAC și ITUC au fost cumulate cu datele de FC de la adulți (faza 1 până la faza 3) pentru a actualiza modelul populațional de FC, care a fost utilizat pentru a efectua simulări pentru a evalua atingerea țintei de FC/FD. Rezultatele din aceste simulări au demonstrat că schemele de dozare

recomandate pentru copii și adolescenți cu IIAc, ITUc și PDS/VAP, inclusiv ajustările dozei pentru pacienți cu insuficiență renală, au condus la o expunere sistemică și la valori de atingere a țintei de FC/FD care sunt similare cu cele de la adulți la doza de Zavicefta aprobată de 2 g/0,5 g administrată timp de 2 ore, la interval de 8 ore.

Există o experiență limitată cu utilizarea ceftazidimei plus avibactam la grupurile de copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni până la < 6 luni. Schemele de dozare recomandate se bazează pe simulările efectuate utilizând modelele populaționale finale de FC. Simulările au demonstrat că regimurile de dozare recomandate la adulți au condus la expuneri comparabile la alte grupe de vârstă, cu atingerea țintei FC/FD > 90%. Pe baza datelor din studiile clinice finalizate la copii și adolescenți, la schemele terapeutice recomandate, nu au existat dovezi de sub sau supraexpunere la subiecții cu vârsta cuprinsă între 3 luni până la < 6 luni.

În plus, există date foarte limitate la copii cu vârsta de 3 luni până la < 2 ani cu funcție renală afectată ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), fără date privind insuficiența renală severă din studiile clinice finalizate la copii și adolescenți. Au fost utilizate modele populaționale de FC pentru ceftazidimă și avibactam pentru a efectua simulări pentru pacienții cu funcție renală afectată.

Farmacocinetica pentru ceftazidimă și avibactam a fost evaluată la 45 de pacienții copii de la naștere până la vârsta de mai puțin de 3 luni cu infecții suspectate sau confirmate, după o doză unică sau doze multiple de ceftazidimă 20 mg/kg și avibactam 5 mg/kg pentru pacienți de la naștere la 28 de zile (inclusiv nou-născuți prematur) sau ceftazidimă 30 mg/kg și avibactam 7,5 mg/kg pentru pacienți cu vârsta de la o lună până la mai puțin de 3 luni. Concentrațiile plasmatice de ceftazidimă și avibactam au fost similare în toate cohortele de vârstă. Datele din acest studiu au fost utilizate pentru a actualiza modelul anterior de FC populațională și pentru a efectua simulări pentru evaluarea atingerii țintei de FC/FD. Aceste simulări au demonstrat că regimurile de dozare recomandate pentru nou-născuții la termen (vârstă gestațională [VG] ≥ 37 săptămâni), prematuri (VG 26 săptămâni până la < 31 săptămâni și VG 31 până la 37 săptămâni) și sugari cu vârsta de la 28 de zile până la < 3 luni au condus la o expunere sistemică și valori de atingere a țintei de FC/FD care sunt similare cu cele de la adulți la doza aprobată de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrată în interval de 2 ore, o dată la 8 ore. Nu există date de la sugarii născuți prematur sub 31 de săptămâni de VG din studiile clinice finalizate la copii și adolescenți și recomandările de dozare la această grupă de vârstă se bazează exclusiv pe modelarea farmacocinetică.

Sex și rasă

Farmacocinetica ceftazidimă/avibactam nu este afectată semnificativ de sex și rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ceftazidimă

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere sau genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ceftazidimă.

Avibactam

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere sau genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu avibactam.

Toxicitatea reproductivă

La femelele de iepure gestante cărora li s-a administrat avibactam 300 și 1000/mg/kg/zi, s-a observat o greutate fetală medie scăzută, corelată cu doza și osificare întârziată, posibil corelate cu toxicitatea

maternă. Nivelele de expunere plasmatică la concentrațiile materne și fetale la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) (100 mg/kg/zi) indică marje de siguranță moderate până la scăzute.

La șobolani nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării embriofetale sau fertilității. După administrarea de avibactam în timpul gestației și perioadei de alăptare la șobolani, nu s-au înregistrat efecte asupra supraviețuirii puiului, creșterii și dezvoltării. Cu toate acestea, s-a înregistrat o creștere a incidenței dilatării pelvisului renal și ureterelor la mai puțin de 10% din puii de șobolani la expuneri materne mai mari sau egale de aproximativ 1,5 ori decât expunerea terapeutică la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu (anhidru)

6.2 Incompatibilități

Compatibilitatea Zavicefta cu alte medicamente nu a fost stabilită. Zavicefta nu trebuie combinat sau adăugat soluțiilor care conțin alte medicamente.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulberea uscată:

3 ani

După reconstituire:

Flaconul reconstituit trebuie utilizat imediat.

După diluare:

Pungi pentru perfuzie

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă 8 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 12 ore la 2-8°C și de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C.

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă > 8 mg/ml până la 40 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să le depășească pe cele menționate mai sus.

Seringi pentru perfuzie

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă $\geq$ 8 mg/ml până la 40 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 6 ore la nu mai mult de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat

imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 6 ore la nu mai mult de 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat împotriva luminii.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă 20 ml (Tip 1) închis cu dop de cauciuc (halobutil) și capsă detașabilă din aluminiu.

Medicamentul este ambalat în cutii a câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile și concentratul rezultat trebuie apoi diluat imediat înainte de utilizare. Soluția reconstituită este o soluție de culoare galben pal și nu conține particule.

Zavicefta (ceftazidimă/avibactam) este o combinație de medicamente; fiecare flacon conține 2 g cefazidimă și 0,5 g avibactam într-un raport fix de 4:1. Recomandările de dozare se bazează numai pe componenta cefazidimă.

Se vor utiliza tehnicile aseptice standard pentru prepararea și administrarea soluției. Dozele pot fi preparate într-o pungă pentru perfuzie sau într-o seringă pentru perfuzie de dimensiuni corespunzătoare.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor, înainte de administrare.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Intervalul total de timp dintre momentul începerii reconstituirii și terminarea preparării perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească 30 de minute.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adulți și copii și adolescenți în PUNGI PENTRU PERFUZIE sau în SERINGI PENTRU PERFUZIE

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru prepararea unei soluții perfuzabile cu o concentrație finală de 8-40 mg/ml cefazidimă. Toate calculele trebuie terminate înainte de inițierea acestor pași.

- **Pentru pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 12 luni** sunt prezentați mai jos pași detaliați pentru a prepara o concentrație de 20 mg/ml (suficientă pentru cele mai multe scenarii).
- **Pentru pacienții copii de la naștere (inclusiv prematuri) până la vârsta <3 luni** sunt prezentați mai jos pași detaliați pentru a prepara o concentrație de 10 mg/ml (suficientă pentru cele mai multe scenarii).

1. Prepararea **soluției reconstituite (167,3 mg/ml cef tazidimă)**:
 - a) Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se injectează 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
 - b) Se extrage acul și se agită flaconul până la obținerea unei soluții limpezi.
 - c) **După** ce medicamentul s-a dizolvat, se introduce acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea medicamentului).
2. Preparați **soluția perfuzabilă finală** (concentrația finală trebuie să fie de **8-40 mg/ml** cef tazidimă):
 - a) Pungi pentru perfuzie: Se diluează în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită într-o pungă pentru perfuzie conținând oricare dintre următoarele: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile, dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile sau soluție Ringer lactat.
 - b) Seringi pentru perfuzie: Se diluează în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită combinat cu un volum suficient de solvent (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) într-o seringă pentru perfuzie.

Consultați tabelul 8 de mai jos.

Tabelul 8: Prepararea Zavicefta pentru doze la adulți și copii și adolescenți în PUNGI PENTRU PERFUZIE sau în SERINGI PENTRU PERFUZIE

Doza de Zavicefta (cef tazidimă) ¹	Volumul de extras din flaconul reconstituit	Volumul final după diluarea în punga pentru perfuzie ²	Volumul final în seringă pentru perfuzie ³
2 g	Întregul conținut (aproximativ 12 ml)	50 ml până la 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml până la 125 ml	25 ml până la 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml până la 93 ml	19 ml până la 50 ml
Toate celelalte doze	Volumul (ml) calculat pe baza dozei necesare: Doza (mg cef tazidimă) ÷ 167,3 mg/ml cef tazidimă	Volumul (ml) va varia pe baza disponibilității dimensiunilor pungilor pentru perfuzie și a concentrației finale dorite (care trebuie să fie de 8-40 mg/ml cef tazidimă)	Volumul (ml) va varia pe baza disponibilității dimensiunilor seringilor pentru perfuzie și a concentrației finale dorite (care trebuie să fie de 8-40 mg/ml cef tazidimă)

¹Numai pe baza componentei cef tazidimă.

²Diluati până la concentrația finală de cef tazidimă de 8 mg/ml pentru stabilitate în timpul utilizării de până la 12 ore la temperatura de 2 – 8°C, urmată de o perioadă de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C (adică diluați doza de 2 g de cef tazidimă în 250 ml, doza de 1 g de cef tazidimă în 125 ml, doza de 0,75 g de cef tazidimă în 93 ml etc.) Toate celelalte concentrații de cef tazidimă (> 8 mg/ml până la 40 mg/ml) au o stabilitate în timpul utilizării de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C.

³Diluati până la concentrația finală de cef tazidimă de ≥ 8 mg/ml până la 40 mg/ml pentru o stabilitate în timpul utilizării de până la 6 ore la nu mai mult de 25°C.

Copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 luni

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pași pentru prepararea unei soluții perfuzabile cu o concentrație finală de 20 mg/ml cef tazidimă (suficientă pentru cele mai multe scenarii). Pot fi preparate și concentrații alternative, dar trebuie să aibă un interval final de concentrație de 8-40 mg/ml cef tazidimă.

1. Preparați **soluția reconstituită (167,3 mg/ml cef tazidimă)**:
 - a) Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se injectează 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
 - b) Se extrage acul și se agită flaconul până la obținerea unei soluții limpezi.

- c) **După** ce medicamentul s-a dizolvat, se introduce acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea produsului).
2. Preparați **soluția perfuzabilă finală** (concentrația finală trebuie să fie de **20 mg/ml** ceftazidimă):
- Se diluează în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită combinat cu un volum suficient de solvent (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) într-o seringă pentru perfuzie.
 - Consultați tabelele 9, 10 sau 11 de mai jos pentru a confirma calculele. Valorile prezentate sunt aproximative, deoarece poate fi necesar să rotunjiți până la cea mai apropiată gradație a unei seringi de dimensiuni corespunzătoare. Se observă că tabelele NU includ toate dozele posibile calculate, dar pot fi utilizate pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica un calcul.

Tabelul 9: Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 50 mg/kg ceftazidimă	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 luni până la < 6 luni 40 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Tabelul 10: Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu ClCr 31 până la 50 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 25 mg/kg ceftazidimă	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

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
3 luni până la < 6 luni 20 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Tabelul 11: Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu ClCr 16 până la 30 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 18,75 mg/kg ceftazidimă	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 luni până la < 6 luni 15 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Pacienți copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni:

NOTĂ: următoarea procedură descrie pașii pentru prepararea unei soluții perfuzabile de stocare cu o concentrație finală de 10 mg/ml ceftazidimă, potrivită pentru administrarea de doze sub 250 mg pentru pacienții copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni. Pot fi preparate și concentrații alternative, dar trebuie să aibă un interval final de concentrație de 8 – 40 mg/ml ceftazidimă.

1. Preparați **soluția reconstituită (167,3 mg/ml ceftazidimă)**:
 - a) Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se injectează 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
 - b) Se extrage acul și se agită flaconul până la obținerea unei soluții limpezi.
 - c) **După** ce medicamentul s-a dizolvat, se introduce acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea medicamentului).
2. Preparați **soluția perfuzabilă finală de stocare** pentru o concentrație finală de **10 mg/ml** ceftazidimă:
 - a) Se diluează în continuare soluția reconstituită prin transferul a 3 ml de soluție reconstituită într-o pungă sau seringă pentru perfuzie care conține 47 ml de solvent (clorură de sodiu

9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) pentru a furniza un volum final de 50 ml.

- b) Amestecați complet (de exemplu, răsturnați ușor puna de perfuzie sau utilizând conectorul seringii treceți ușor soluția înainte și înapoi de cel puțin 5 ori între cele 2 seringi).
- c) Transferați un volum corespunzător de **10 mg/ml** ceftazidimă soluție de stocare într-o seringă de perfuzare. Consultați Tabelul 12 de mai jos pentru volumul de soluție de stocare care trebuie transferat în seringă de perfuzare pentru a fi administrat. Valorile prezentate sunt aproximative deoarece poate fi necesar să fie rotunjite până la cel mai apropiat marcaj gradat al unei seringi de dimensiune corespunzătoare.

Aveți în vedere faptul că tabelele NU includ toate dozele posibile calculate, dar pot fi utilizate pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica calculul.

Tabelul 12: Dozele de Zavicefta la pacienții copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni utilizând o soluție de stocare de 50 ml Zavicefta (concentrație finală 10 mg/ml ceftazidimă) preparată cu 3 ml soluție reconstituită retrasă din flacon și la care se adaugă 47 ml solvent.

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de 10 mg/ml (ceftazidimă) soluție de stocare care trebuie administrată (ml)
Sugari la termen (gestație ≥ 37 săptămâni) de la > 28 zile până la < 3 luni SAU Sugari prematuri de la > 44 săptămâni până la < 53 săptămâni VPM	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
30 mg/kg ceftazidimă	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Numai pe baza componentei ceftazidimă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1109/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 iunie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
ceftazidimă/avibactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține cefotaximă pentahidrat echivalent cu cefotaximă 2 g și avibactam sodic echivalent cu 0,5 g avibactam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest produs are un conținut ridicat de sodiu (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
A se dilua înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1109/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat
ceftazidimă/avibactam
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

ceftazidimă 2 g/avibactam 0,5 g

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zavicefta 2 g/0,5 g pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă ceftazidimă/avibactam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zavicefta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zavicefta
3. Cum să utilizați Zavicefta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zavicefta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zavicefta și pentru ce se utilizează

Ce este Zavicefta

Zavicefta este un antibiotic care conține două substanțe active, cef tazidimă și avibactam.

- Cef tazidima aparține grupului de antibiotice numite „cefalosporine”. Poate distruge multe tipuri de bacterii.
- Avibactam este un „inhibitor de beta-lactamază” care ajută cef tazidima să distrugă anumite bacterii pe care aceasta nu le poate distruge singură.

Pentru ce se utilizează Zavicefta

Zavicefta se utilizează la adulți și copii și adolescenți de la naștere în tratamentul:

- infecțiilor stomacului și intestinului (abdominale)
- infecțiilor vezicii urinare sau rinichilor numite „infecții ale tractului urinar”
- unei infecții a plămânilor numită „pneumonie”
- infecțiilor cauzate de bacterii pe care alte antibiotice este posibil să nu le poată distruge

Zavicefta este utilizat la adulți pentru a trata infecții ale sângelui asociate cu infecții ale abdomenului, tractului urinar sau cu pneumonie.

Cum acționează Zavicefta

Zavicefta acționează prin distrugerea anumitor tipuri de bacterii, care pot provoca infecții grave.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zavicefta

Nu utilizați Zavicefta dacă:

- sunteți alergic la cef tazidimă, avibactam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- sunteți alergic la alte antibiotice cefalosporine
- ați avut vreodată o reacție alergică gravă la alte antibiotice aparținând grupurilor de peniciline sau carbapeneme

Nu utilizați Zavicefta dacă oricare dintre situațiile prezentate mai sus este valabilă pentru dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur înainte să utilizați Zavicefta.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Zavicefta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată reacții alergice (chiar și o erupție trecătoare pe piele) la alte antibiotice aparținând grupurilor de peniciline sau carbapeneme
- aveți probleme cu rinichii – medicul dumneavoastră vă poate da o doză mai mică pentru a fi sigur că nu primiți o cantitate prea mare de medicament. Acest lucru poate cauza simptome precum convulsii (vezi pct. **Dacă utilizați mai mult Zavicefta decât trebuie**).

Dacă oricare dintre situațiile prezentate mai sus este valabilă pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să utilizați Zavicefta.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree în timpul tratamentului.

Alte infecții

Există o mică posibilitate să faceți o altă infecție cauzată de o bacterie diferită în timpul sau după tratamentul cu Zavicefta. Acestea includ candida (o infecție fungică la nivelul gurii sau zonei genitale).

Analize de laborator

Spuneți medicului dumneavoastră că luați Zavicefta dacă urmează să efectuați orice analize. Este posibil să aveți rezultate neobișnuite la o analiză numită „TAGD” sau „testul Coombs”. Această analiză depistează prezența unor anticorpi cu acțiune împotriva celulelor roșii din sângele dumneavoastră.

Zavicefta poate afecta de asemenea rezultatele unor analize de detectare a prezenței zahărului în urină. Spuneți persoanei care recoltează proba că vi s-a administrat Zavicefta.

Zavicefta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Zavicefta dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- un antibiotic numit cloramfenicol
- un tip de antibiotice numite aminoglicozide – precum gentamicină, tobramicină
- un diuretic numit furosemid
- un medicament pentru gută numit probenecid

Înainte să utilizați Zavicefta, spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare din situațiile prezentate mai sus este valabilă pentru dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zavicefta vă poate provoca amețeli. Acest lucru vă poate afecta abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau mașini.

Zavicefta conține sodiu

Acest medicament conține aproximativ 146 mg de sodiu (principalul component al sării de masă/de bucătărie) în fiecare flacon. Acesta este echivalent cu 7,3% din consumul zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie de 3 sau mai multe flacoane zilnic pentru o perioadă prelungită, mai ales dacă vi s-a recomandat să urmați o dietă cu conținut redus de sare (sodiu).

3. Cum să utilizați Zavicefta

Zavicefta vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală.

Doza

Doza recomandată pentru adulți este de un flacon (2 g ceftazidimă și 0,5 g avibactam), la interval de 8 ore. Doza pentru copii și adolescenți de la naștere va fi calculată de către medic pe baza greutatei și a vârstei copilului.

Se administrează ca perfuzie intravenoasă – durata normală va fi de aproximativ 2 ore.

Un ciclu de tratament durează în mod obișnuit între 5 și 14 zile în funcție de tipul infecției și de modul în care răspundeți la tratament.

Pacienți cu probleme renale

Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza deoarece Zavicefta este eliminat din corpul dumneavoastră de către rinichi.

Dacă utilizați mai mult Zavicefta decât trebuie

Zavicefta vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală, deci este puțin probabil să vi se administreze o doză greșită. Cu toate acestea, dacă prezentați reacții adverse sau considerați că vi s-a administrat o doză prea mare de Zavicefta, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă vi se administrează o doză prea mare de Zavicefta, aceasta poate afecta creierul și poate cauza convulsii sau comă.

Dacă uitați să luați Zavicefta

În cazul în care considerați că ați omis o doză, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul tratamentului cu acest medicament:

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- reacții alergice grave – semnele includ umflarea bruscă a buzelor, feței, gâtului sau limbii, erupție trecătoare pe piele gravă sau alte reacții grave ale pielii, dificultăți de înghițire sau respirație, sau durere bruscă în piept (care poate fi un semn al sindromului Kounis). Aceste reacții vă poate pune în pericol viața.

- diaree care se agravează sau care nu dispăre sau scaune care conțin sânge sau mucus – acest lucru se poate întâmpla în timpul sau după tratamentul cu Zavicefta. În acest caz, nu luați medicamente care opresc sau încetinesc tranzitul intestinal.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente: (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- rezultate anormale ale unei analize numite „TAGD” sau „test Coombs”. Această analiză depistează prezența unor anticorpi cu acțiune împotriva celulelor roșii din sângele dumneavoastră. Este posibil ca acest lucru să cauzeze anemie (care vă poate face să vă simțiți obosit) sau icter (îngălbenirea pielii și a albului ochilor).

Frecvente: (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții fungice, inclusiv la nivelul gurii și vaginului
- modificarea numărului unor tipuri de celule ale sângelui (numite „eozinofile” și „trombocite”) – conform rezultatelor analizelor de sânge
- durere de cap
- amețeli
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- durere de stomac
- diaree
- creștere a valorii unor enzime produse de ficatul dumneavoastră – conform rezultatelor analizelor de sânge
- erupție în relief pe piele, însoțită de mâncărime („urticarie”)
- mâncărime
- înroșire, durere sau umflare la locul de administrare intravenoasă a Zavicefta
- febră

Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- creșterea numărului unui tip de celule ale sângelui (numite „limfocite”) – conform rezultatelor analizelor de sânge
- scăderea numărului unor tipuri de celule ale sângelui (numite „leucocite”) - conform rezultatelor analizelor de sânge
- furnicături sau amorțeală
- gust neplăcut în gură
- o creștere a nivelului unor substanțe în sânge (numite “creatinină” și “uree”). Acestea arată gradul de funcționare a rinichilor dumneavoastră.

Foarte rare: (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

- inflamație a unei părți a rinichiului ce cauzează o reducere a gradului normal de funcționare

Cu frecvență necunoscută: (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- scădere semnificativă a tipului de celule albe ale sângelui cu rol în lupta împotriva infecțiilor – conform rezultatelor analizelor de sânge
- scădere a numărului de celule roșii ale sângelui (anemie hemolitică) – conform rezultatelor analizelor de sânge
- reacții alergice grave (vezi **Reacții adverse grave**, mai sus)
- colorarea în galben a albului ochilor sau a pielii
- apariție bruscă a unei erupții pe piele grave sau apariția de vezicule sau descuamare a pielii, posibil însoțită de febră ridicată sau durere articulară (acestea pot fi semne ale unor afecțiuni medicale mai grave, precum necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem

- multiform sau ale unei boli cunoscute ca reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, DRESS)
- umflături sub piele, în special la nivelul buzelor și în jurul ochilor

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea include orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zavicefta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe recipient. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zavicefta

- Substanțele active sunt ceftazidimă și avibactam. Fiecare flacon conține ceftazidimă pentahidrat echivalent cu ceftazidimă 2 g și avibactam sodic echivalent cu 0,5 g avibactam.
- Celălalt component este carbonatul de sodiu (anhidru) (vezi pct. 2 „Zavicefta conține sodiu”).

Cum arată Zavicefta și conținutul ambalajului

Zavicefta este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la galbenă, ambalată într-un flacon. Este disponibil în cutii care conțin 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785800

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel.: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului înainte de prescriere.

Compatibilitatea Zavicefta cu alte medicamente nu a fost stabilită. Zavicefta nu trebuie combinat sau adăugat soluțiilor care conțin alte medicamente.

Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile și concentratul rezultat trebuie apoi diluat imediat înainte de utilizare. Soluția reconstituită este de culoare galben pal și nu conține particule.

Amestecați ușor pentru a reconstitui și verificați pentru a vedea dacă s-a dizolvat complet conținutul. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru particule înainte de administrare.

Pungi pentru perfuzie

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă 8 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 12 ore la 2-8°C și de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C.

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă > 8 mg/ml până la 40 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să le depășească pe cele menționate mai sus.

Seringi pentru perfuzie

Dacă este preparată soluția intravenoasă cu soluțiile de diluare enumerate la pct. 6.6 (concentrația de ceftazidimă $\geq$ 8 mg/ml până la 40 mg/ml), s-a demonstrat că perioada de stabilitate fizică și chimică (de la găurirea inițială a flaconului) este de până la 6 ore la nu mai mult de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 6 ore la nu mai mult de 25°C.

Zavicefta (ceftazidimă/avibactam) este o combinație de medicamente; fiecare flacon conține 2 g ceftazidimă și 0,5 g avibactam într-un raport fix de 4:1. Recomandările de dozare se bazează numai pe componenta ceftazidimă.

Se vor utiliza tehnicile standard de asepsie pentru prepararea și administrarea soluției. Dozele pot fi preparate într-o pungă pentru perfuzie sau într-o seringă pentru perfuzie de dimensiuni corespunzătoare.

Soluția rezultată trebuie administrată timp de 120 de minute.

Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Intervalul total de timp dintre momentul începerii reconstituirii și terminarea preparării perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească 30 de minute.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor pentru adulți și copii și adolescenți în PUNGI PENTRU PERFUZIE sau în SERINGI PENTRU PERFUZIE:

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru prepararea unei soluții perfuzabile cu o concentrație finală de 8-40 mg/ml ceftazidimă. Toate calculele trebuie terminate înainte de inițierea acestor pași.

- **Pentru pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 3 până la 12 luni** sunt prezentați mai jos pași detaliați pentru a prepara o concentrație de 20 mg/ml (suficientă pentru cele mai multe scenarii).
- **Pentru pacienții copii de la naștere (inclusiv prematuri) până la vârsta <3 luni** sunt prezentați mai jos pași detaliați pentru a prepara o concentrație de 10 mg/ml (suficientă pentru cele mai multe scenarii).

Preparați **soluția reconstituită (167,3 mg/ml ceftazidimă)**:

- Introduceți acul seringii prin capacul flaconului și injectați 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
- Retrageți acul și agitați flaconul până la limpezirea soluției.
- După** ce medicamentul s-a dizolvat, introduceți acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea medicamentului).

2. Preparați **soluția perfuzabilă finală** (concentrația finală trebuie să fie de **8-40 mg/ml** ceftazidimă):

- Pungi pentru perfuzie: Diluați în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită într-o pungă pentru perfuzie conținând oricare dintre următoarele: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile, dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile sau soluție Ringer lactat. Consultați tabelul de mai jos.
- Seringi pentru perfuzie: Diluați în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită combinat cu un volum suficient de solvent (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) într-o seringă pentru perfuzie

Consultați tabelul de mai jos.

Prepararea Zavicefta pentru doze la adulți și copii și adolescenți în PUNGI PENTRU PERFUZIE sau în SERINGI PENTRU PERFUZIE.

Doza de Zavicefta (ceftazidimă) ¹	Volumul de extras din flaconul reconstituit	Volumul final după diluarea în punga pentru perfuzie ²	Volumul final în seringă pentru perfuzie ³
2 g	Întregul conținut (aproximativ 12 ml)	50 ml până la 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml până la 125 ml	25 ml până la 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml până la 93 ml	19 ml până la 50 ml
Toate celelalte doze	Volumul (ml) calculat pe baza dozei necesare: Doza (mg ceftazidimă) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidimă	Volumul (ml) va varia pe baza disponibilității dimensiunilor pungilor pentru perfuzie și a concentrației finale preferate (care trebuie să fie de 8-40 mg/ml ceftazidimă)	Volumul (ml) va varia pe baza disponibilității dimensiunilor seringilor pentru perfuzie și a concentrației finale preferate (care trebuie să fie de 8-40 mg/ml ceftazidimă)

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

²Diluați până la concentrația finală de ceftazidimă de 8 mg/ml pentru stabilitate în timpul utilizării de până la 12 ore la temperatura de 2 – 8°C, urmată de o perioadă de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C (adică diluați doza de 2 g de ceftazidimă în 250 ml, doza de 1 g de ceftazidimă în 125 ml, doza de

0,75 g de ceftazidimă în 93 ml etc.) Toate celelalte concentrații de ceftazidimă (> 8 mg/ml până la 40 mg/ml) au o stabilitate în timpul utilizării de până la 4 ore la nu mai mult de 25°C

³Diluati până la concentrația finală de ceftazidimă de ≥ 8 mg/ml până la 40 mg/ml pentru o stabilitate în timpul utilizării de până la 6 ore la nu mai mult de 25°C.

Pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 luni

NOTĂ: Următoarea procedură descrie pașii pentru prepararea unei soluții perfuzabile cu o concentrație finală de 20 mg/ml ceftazidimă (suficientă pentru cele mai multe scenarii). Pot fi preparate și concentrații alternative, dar trebuie să aibă un interval final de concentrație de 8-40 mg/ml ceftazidimă.

1. Preparați **soluția reconstituită (167,3 mg/ml ceftazidimă)**:
 - a) Introduceți acul seringii prin capacul flaconului și injectați 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
 - b) Retrageți acul și agitați flaconul până la limpezirea soluției.
 - c) **După** ce medicamentul s-a dizolvat, introduceți acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea produsului).
2. Preparați **soluția perfuzabilă finală** (concentrația finală trebuie să fie de **20 mg/ml** ceftazidimă):
 - a) Diluați în continuare soluția reconstituită prin transferul volumului corespunzător calculat de soluție reconstituită combinat cu un volum suficient de solvent (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) într-o seringă pentru perfuzie.
 - b) Consultați tabelele de mai jos pentru a confirma calculele. Valorile prezentate sunt aproximative, deoarece poate fi necesar să rotunjiți până la cea mai apropiată gradație a unei seringi de dimensiuni corespunzătoare. Observați că tabelele NU includ toate dozele posibile calculate, dar pot fi utilizate pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica un calcul.

Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu clearance-ul creatininei (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 50 mg/kg ceftazidimă	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 luni până la < 6 luni 40 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu ClCr 31 până la 50 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 25 mg/kg ceftazidimă	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 luni până la < 6 luni 20 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Prepararea Zavicefta (concentrația finală de 20 mg/ml ceftazidimă) la pacienții copii cu vârsta de la 3 la 12 luni cu ClCr 16 până la 30 ml/min/1,73 m²

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de soluție reconstituită care trebuie extras din flacon (ml)	Volumul de solvent de adăugat pentru amestec (ml)
6 luni până la 12 luni 18,75 mg/kg ceftazidimă	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 luni până la < 6 luni 15 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.

Pacienți copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni:

NOTĂ: următoarea procedură descrie pașii pentru prepararea unei soluții perfuzabile de stocare cu o concentrație finală de 10 mg/ml ceftazidimă, potrivită pentru administrarea de doze sub 250 mg pentru

pacienții copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni. Pot fi preparate și concentrații alternative, dar trebuie să aibă un interval final de concentrație de 8 – 40 mg/ml ceftazidimă.

1. Preparați **soluția reconstituită (167,3 mg/ml ceftazidimă)**:
 - a) Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se injectează 10 ml de apă pentru preparate injectabile.
 - b) Se extrage acul și se agită flaconul până la obținerea unei soluții limpezi.
 - c) **După** ce medicamentul s-a dizolvat, se introduce acul de scoatere a aerului prin capacul flaconului pentru normalizarea presiunii interne (acest lucru este important pentru a păstra sterilitatea medicamentului).
2. Preparați **soluția perfuzabilă finală de stocare** pentru o concentrație finală de **10 mg/ml** ceftazidimă:
 - a) Se diluează în continuare soluția reconstituită prin transferul a 3 ml de soluție reconstituită într-o pungă sau seringă pentru perfuzie care conține 47 ml de solvent (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile sau dextroză 50 mg/ml (5%) soluție pentru preparate injectabile) pentru a furniza un volum final de 50 ml.
 - b) Amestecați complet (de exemplu, răsturnați ușor punga de perfuzie sau utilizând conectorul seringii treceți ușor soluția înainte și înapoi de cel puțin 5 ori între cele 2 seringi).
 - c) Transferați un volum corespunzător de **10 mg/ml** ceftazidimă soluție de stocare într-o seringă de perfuzare. Consultați tabelul de mai jos pentru volumul de soluție de stocare care trebuie transferat în seringă de perfuzare pentru a fi administrat. Valorile prezentate sunt aproximative deoarece poate fi necesar să fie rotunjite până la cel mai apropiat marcaj gradat al unei seringi de dimensiune corespunzătoare.

Aveți în vedere faptul că tabelele NU includ toate dozele posibile calculate, dar pot fi utilizate pentru a estima volumul aproximativ pentru a verifica calculul.

Dozele de Zavicefta la pacienții copii de la naștere (inclusiv prematur) până la vârsta < 3 luni utilizând o soluție de stocare de 50 ml Zavicefta (concentrație finală 10 mg/ml ceftazidimă) preparată cu 3 ml soluție reconstituită retrasă din flacon și la care se adaugă 47 ml solvent.

Vârsta și doza de Zavicefta (mg/kg) ¹	Greutatea (kg)	Doza (mg ceftazidimă)	Volumul de 10 mg/ml (ceftazidimă) soluție de stocare care trebuie administrată (ml)
Sugari a termen (gestație ≥ 37 săptămâni) de la > 28 zile până la < 3 luni SAU Sugari prematuri de la > 44 săptămâni până la < 53 săptămâni VPM 30 mg/kg ceftazidimă	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
Nou-născuți a termen (gestație ≥ 37 săptămâni) de la naștere până la ≤ 28 zile SAU Nou-născuți și sugari prematuri de la > 26	8	240	24
	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8

săptămâni până la < 44 săptămâni VPM 20 mg/kg ceftazidimă	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

¹Numai pe baza componentei ceftazidimă.