

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavicefta 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodny w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 167,3 mg ceftazydymu oraz 41,8 mg awibaktamu (patrz punkt 6.6).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Zavicefta zawiera około 146 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy białej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zavicefta jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży od urodzenia w leczeniu następujących rodzajów zakażeń (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej (ang. *complicated intra-abdominal infection*, cIAI)
- Powikłane zakażenia układu moczowego (ang. *complicated urinary tract infection*, cUTI), w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Szpitalne zapalenie płuc (ang. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), w tym respiratorowe zapalenie płuc (ang. *ventilator associated pneumonia*, VAP)

Leczenie dorosłych pacjentów z bakteriami wywołaną lub przypuszczalnie wywołaną jednym z powyższych zakażeń.

Produkt leczniczy Zavicefta jest również wskazany do leczenia zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży od urodzenia z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Zavicefta w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży od urodzenia z zakażeniami wywołanymi przez tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi zaleca się wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób infekcyjnych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min

Tabela 1 przedstawia zalecane dawkowanie dożylnie u dorosłych z szacowanym klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych z szacowanym CrCL > 50 ml/min¹

Rodzaj zakażenia	Dawka ceftazydymu/awibaktamu	Częstość podawania	Czas trwania infuzji	Czas trwania leczenia
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	5-14 dni
cUTI, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek ³	2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	5-10 dni ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	7-14 dni
Bakteriemia wywołana lub przypuszczalnie wywołana jednym z powyższych zakażeń	2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	Czas trwania leczenia należy ustalić w zależności od miejsca zakażenia.
Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi ^{2,3}	2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	Zależnie od ciężkości zakażenia, rodzaju patogenu(ów) wywołujących zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej i mikrobiologicznej na leczenie ⁵

¹ CrCL oszacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta

² Należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem w przypadku, gdy wiadomo lub podejrzewa się udział patogenów beztlenowych w procesie zapalnym.

³ Należy stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwbakteryjnym wykazującym aktywność przeciwko patogenom Gram-dodatnim, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że mają one udział w procesie zapalnym.

⁴ Przedstawiony całkowity czas trwania leczenia może obejmować dożylnie stosowanie produktu leczniczego Zavicefta, a następnie odpowiedniej terapii doustnej.

⁵ Doświadczenia dotyczące stosowaniu produktu leczniczego Zavicefta dłużej niż 14 dni są ograniczone.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

W tabeli 2 przedstawiono zalecane dawkowanie dożylnie u dzieci i młodzieży z szacowanym klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m² (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabela 2. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy z szacowanym CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Rodzaj zakażenia	Grupa wiekowa ⁸	Dawka ceftazydymu/awibaktamu ⁷	Częstość podawania	Czas trwania infuzji	Czas trwania leczenia
cIAI ^{2,3} LUB cUTI, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek ³	Od 6 miesięcy do < 18 lat	50 mg/kg mc./12,5 mg/kg mc. do maksymalnie 2 g/0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	cIAI: 5–14 dni cUTI ⁴ : 5–14 dni
			Co 8 godzin	2 godziny	
LUB HAP/VAP ³ LUB Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (ang. <i>limited treatment options</i> , LTO) ^{2,3}	Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy ⁶	40 mg/kg mc./10 mg/kg mc.	Co 8 godzin	2 godziny	HAP/VAP: 7–14 dni LTO: zależnie od ciężkości zakażenia, rodzaju drobnoustroju (-ów) wywołujących zakażenia oraz klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi na leczenie ⁵

¹ CrCL oszacowano na podstawie przyłóżkowego wzoru Schwartz.

² Należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem, gdy wykryto lub podejrzewa się udział drobnoustrojów beztlenowych w procesie zapalnym.

³ Należy stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwbakteryjnym wykazującym aktywność przeciwko drobnoustrojom Gram-dodatnim, gdy wykryto lub podejrzewa się ich udział w procesie zapalnym.

⁴ Przedstawiony całkowity czas trwania leczenia może obejmować dożylne stosowanie produktu leczniczego Zavicefta, a następnie odpowiedniej terapii doustnej.

⁵ Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Zavicefta przez okres dłuższy niż 14 dni są bardzo ograniczone.

⁶ Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Zavicefta u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 6 miesięcy są ograniczone (patrz punkt 5.2).

⁷ Cefazydym/awibaktam jest produktem złożonym w stałym stosunku 4:1, a zalecenia dotyczące dawkowania sformułowane są wyłącznie w oparciu o składnik cefazydym (patrz punkt 6.6).

⁸ Badani pacjenci z grupy dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy urodzili się w terminie (ciąża ≥ 37 tygodnia)

Tabela 3. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy⁹

Rodzaj zakażenia	Grupa wiekowa		Dawka ceftazydymu/awibaktamu ⁵	Częstość podawania	Czas trwania infuzji	Czas trwania leczenia
cIAI ^{1,2} LUB cUTI, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek ² LUB	Noworodki i niemowlęta urodzone w terminie	Od > 28 dni do < 3 miesięcy	30 mg/kg mc./7,5 mg/kg mc.	Co 8 godzin	2 godziny	cIAI: 5 – 14 dni cUTI ³ : 5 – 14 dni HAP/VAP: 7 – 14 dni
		Od urodzenia do ≤ 28 dni	20 mg/kg mc./5 mg/kg mc.			
HAP/VAP ² LUB Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (ang. <i>limited treatment options</i> , LTO) ^{1,2}	Wcześnieiki i niemowlęta urodzone przed terminem ⁶	Od > 44 tygodni do < 53 tygodni PMA ⁷	30 mg/kg mc./7,5 mg/kg mc.	Co 8 godzin	2 godziny	LTO: Zależnie od ciężkości zakażenia, rodzaju drobnoustroju (-ów) wywołujących zakażenia oraz klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi na leczenie ⁴
		Od 31 tygodni do ≤ 44 tygodni PMA ⁷	20 mg/kg mc./5 mg/kg mc.			
		Od 26 do < 31 tygodni PMA ^{7, 8}	20 mg/kg mc./5 mg/kg mc.	Co 12 godzin	2 godziny	

¹ Należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem, gdy wykryto lub podejrzewa się udział drobnoustrojów beztlenowych w procesie zapalnym.

² Należy stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwbakteryjnym, wykazującym aktywność przeciwko drobnoustrojom Gram-dodatnim, gdy wykryto lub podejrzewa się ich udział w procesie zapalnym.

³ Przedstawiony całkowity czas trwania leczenia może obejmować dożylne stosowanie produktu leczniczego Zavicefta, a następnie odpowiednią terapię doustną.

⁴ Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Zavicefta przez okres dłuższy niż 14 dni są ograniczone.

⁵ Ceftazydym+awibaktam jest produktem złożonym w stałym stosunku 4:1, a zalecenia dotyczące dawkowania sformułowane są wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym (patrz punkt 6.6).

⁶ Terminem „wcześnieik” określano dzieci urodzone w < 37. tygodniu ciąży.

⁷ Wiek dziecka wydłużony o wiek płodowy.

⁸ Zalecenia dotyczące dawki dla pacjentów w wieku od 26 do < 31 tygodni PMA są oparte wyłącznie na modelowaniu farmakokinetycznym (patrz punkt 5.2).

⁹ Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w surowicy na poziomie lub poniżej górnej granicy normy dla wieku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Tabela 4 pokazuje zalecane modyfikacje dawkowania u dorosłych z szacowanym $CrCL \leq 50$ ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Dawkowanie u dorosłych z $CrCL \leq 50$ ml/min

Tabela 4. Zalecane dawki u dorosłych z szacowanym $CrCL^1 \leq 50$ ml/min

Grupa wiekowa	Szacowany klirens kreatyniny $CrCL$ (ml/min)	Dawka ceftazydymu/awibaktamu ^{2,4}	Częstość dawkowania	Czas trwania infuzji
Dorośli	31-50	1 g/0,25 g 0,75 g/0,1875 mg	Co 8 godzin	2 godziny
	16-30		Co 12 godzin	
	6-15		Co 24 godziny	
	Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym poddawani hemodializie ³		Co 48 godzin	

¹ $CrCL$ oszacowano na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta.

² Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na modelowaniu farmakokinetycznym (patrz punkt 5.2).

³ Cefazydym i awibaktam są usuwane podczas hemodializy (patrz punkty 4.9 i 5.2). W dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę produktu leczniczego Zavicefta należy podać po zakończeniu hemodializy.

⁴ Cefazydym/awibaktam jest produktem złożonym w stałym stosunku 4:1, a zalecenia dotyczące dawkowania sformułowane są wyłącznie w oparciu o składnik cefazydym (patrz punkt 6.6).

W tabeli 5 i tabeli 6 przedstawiono zalecane modyfikacje dawki u dzieci i młodzieży z szacowanym $CrCL \leq 50$ ml/min/1,73 m² w podziale na różne grupy wiekowe (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat z $CrCL \leq 50$ ml/min/1,73 m²

Tabela 5. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do < 18 lat z szacowanym $CrCL^1 \leq 50$ ml/min/1,73 m²

Grupa wiekowa	Szacowany $CrCL$ (ml/min/1,73 m ²)	Dawka ceftazydymu/awibaktamu ^{2,4}	Częstość dawkowania	Czas trwania infuzji
Dzieci i młodzież w wieku od 2 do < 18 lat	31–50	Od 25 mg/kg mc./6,25 mg/kg mc. do maksymalnie 1 g/0,25 g	Co 8 godzin	2 godziny
	16–30	Od 18,75 mg/kg mc./4,7 mg/kg mc. do maksymalnie 0,75 g/0,1875 g	Co 12 godzin	
	6–15		Co 24 godziny	
	Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym poddawani hemodializie ³		Co 48 godzin	

¹ $CrCL$ oszacowano na podstawie przyłóżkowego wzoru Schwartza.

² Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na modelowaniu farmakokinetycznym (patrz punkt 5.2).

³ Cefazydym i awibaktam są usuwane podczas hemodializy (patrz punkty 4.9 i 5.2). W dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę produktu leczniczego Zavicefta należy podać po zakończeniu hemodializy.

⁴ Ceftazydym/awibaktam jest produktem złożonym w stałym stosunku 4:1, a zalecenia dotyczące dawkowania sformułowane są wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 2 lat z CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabela 6. Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 2 lat z szacowanym CrCL¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupa wiekowa ⁴	Szacowany CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Dawka ceftazydymu/awibaktamu ^{2,3}	Częstość dawkowania	Czas trwania infuzji
Od 6 miesięcy do < 2 lat	Od 31 do 50	25 mg/kg mc./6,25 mg/kg mc.	Co 8 godzin	2 godziny
Od 3 do < 6 miesięcy		20 mg/kg mc./5 mg/kg mc.	Co 8 godzin	
Od 6 miesięcy do < 2 lat	Od 16 do 30	18,75 mg/kg mc./4,7 mg/kg mc.	Co 12 godzin	
Od 3 do < 6 miesięcy		15 mg/kg mc./3,75 mg/kg mc.	Co 12 godzin	

¹ Obliczono na podstawie przyłóżkowego wzoru Schwartza.

² Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są na modelowaniu farmakokinetycznym (patrz punkt 5.2).

³ Ceftazydym/awibaktam jest produktem złożonym w stałym stosunku 4:1, a zalecenia dotyczące dawkowania sformułowane są wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym (patrz punkt 6.6).

⁴ Badani pacjenci z grupy dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy urodzili się w terminie (ciąża ≥ 37 tygodnia).

Brak jest wystarczających danych, aby zalecić schemat dawkowania u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 2 lat z CrCL < 16 ml/min/1,73 m².

Brak jest wystarczających danych, aby zalecić schemat dawkowania u dzieci od urodzenia do wieku 3 miesięcy z objawami zaburzeń czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zavicefta podaje się we wlewie dożylnym o odpowiedniej objętości trwającym 120 minut (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki przeciwbakteryjne z grupy cefalosporyn.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny beta-laktamowy lek przeciwbakteryjny (np. penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest występowanie ciężkich i niekiedy prowadzących do zgonu reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Zavicefta należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie czynności ratunkowe.

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, które prowadziły do zespołu Kounisa (ostrego alergicznego skurczu tętnic wieńcowych, który może spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta kiedykolwiek w przeszłości występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości na ceftazydym, na inne cefalosporyny lub na jakiegokolwiek inne beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne. Należy zachować ostrożność, jeżeli produkt złożony zawierający ceftazydym+awibaktam jest stosowany u pacjentów, u których uprzednio występowały mniej nasilone reakcje nadwrażliwości na penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy.

W związku z leczeniem ceftazydymem notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, występujące z częstością nieznaną (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować pod względem występowania reakcji skórnych.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu takich reakcji, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Zavicefta i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli podczas stosowania ceftazydymu u pacjenta rozwinęła poważna reakcja, taka jak SJS, TEN, DRESS lub AGEP, nigdy nie należy u niego wznawiać leczenia produktem leczniczym Zavicefta.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* o przebiegu od łagodnego do zagrażającego życiu. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka podczas lub po zastosowaniu produktu leczniczego Zavicefta (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Zavicefta oraz podanie odpowiedniego leczenia skierowanego przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych, które hamują perystaltykę jelit.

Zaburzenia czynności nerek

Ceftazydym oraz awibaktam są eliminowane przez nerki; z tego względu konieczna jest redukcja dawki stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). W przypadkach, gdy ceftazydym był stosowany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek bez zmniejszania dawki zgłaszano niekiedy występowanie następstw neurologicznych, w tym drżenia, mioklonii, bezdrgawkowego stanu padaczkowego, drgawek, encefalopatii oraz śpiączki.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy dokładnie kontrolować wartości szacowanego klirensu kreatyniny, ponieważ u niektórych pacjentów, szczególnie w początkowej fazie zakażenia,

klirens kreatyniny szacowany na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy może szybko ulegać zmianom.

Nefrotoksyczność

Równoczesne leczenie z zastosowaniem dużych dawek cefalosporyn oraz produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, takich jak aminoglikozydy lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid), może niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (test Coombs'a) oraz ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Stosowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydim+awibaktam może powodować występowanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. *direct antiglobulin test*, DAGT lub testu bezpośredniego Coombsa), co może zakłócać wyniki próby krzyżowej krwi i (lub) może powodować lekozależną niedokrwistość immunohemolityczną (patrz punkt 4.8). O ile serokonwersja w teście bezpośrednim Coombsa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zavicefta występowała często w badaniach klinicznych (u pacjentów z wyjściowo ujemnym wynikiem testu Coombsa oraz co najmniej jednym kolejnym testem kontrolnym szacowany zakres serokonwersji obserwowany w badaniach III fazy wynosił od 3,2% do 20,8%), nie stwierdzono oznak hemolizy u pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpił dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Jednakże, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej w związku z leczeniem produktem leczniczym Zavicefta. Pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zavicefta należy przebadać pod kątem takiej możliwości.

Ograniczenie danych klinicznych

Badania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zavicefta zostały przeprowadzone w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej, powikłanych zakażeniach układu moczowego oraz szpitalnym zapaleniu płuc (w tym respiratorowym zapaleniu płuc).

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej u dorosłych

W dwóch badaniach u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej najczęstszym rozpoznaniem (w przybliżeniu 42%) była perforacja wyrostka robaczkowego lub ropień okołowyrostkowy. W przybliżeniu 87% pacjentów uzyskało wynik ≤ 10 punktów wg skali APACHE a u 4% pacjentów na początku badania występowała bakteremia. Zgony wystąpiły u 2,1% pacjentów (18/857) otrzymujących produkt leczniczy Zavicefta w połączeniu z metronidazolem i u 1,4% (12/863) pacjentów, którzy otrzymali meropenem.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym CrCL 30-50 ml/min zgony wystąpiły u 16,7% (9/54) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zavicefta w połączeniu metronidazolem i u 6,8% (4/59) otrzymujących meropenem. Pacjenci z CrCL 30-50 ml/min otrzymywali zmniejszone dawki produktu leczniczego Zavicefta w stosunku do obecnie rekomendowanych w tej podgrupie pacjentów.

Powikłane zakażenia układu moczowego u dorosłych

Do dwóch badań u pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego, zostało włączonych 381/1091 (34,9%) pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego bez odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz 710 (65,1%) pacjentów z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (populacja mMITT). Łącznie bakteramię na początku badania stwierdzono u 81 (7,4%) pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego.

Szpitalne zapalenie płuc (w tym respiratorowe zapalenie płuc) u dorosłych

W pojedynczym badaniu klinicznym u pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, 280 z 808 (34,7%) miało respiratorowe zapalenie płuc (VAP), natomiast 40 z 808 (5%) miało bakterię w stanie wyjściowym.

Pacjenci z ograniczonymi opcjami leczenia

Stosowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam w leczeniu pacjentów z zakażeniami wywołanymi tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi, z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi, jest oparte na doświadczeniu ze stosowania samego ceftazydymu oraz na ekstrapolacjach zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) produktu złożonego zawierającego ceftazydym+awibaktam (patrz punkt 5.1).

Spektrum działania produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam

Ceftazydym wykazuje niewielką lub nie wykazuje żadnej aktywności wobec większości drobnoustrojów Gram-dodatnich i beztlenowych (patrz punkty 4.2 oraz 5.1). W przypadku, gdy stwierdza się lub podejrzewa udział takich patogenów w procesie zapalnym należy zastosować dodatkowe leki przeciwbakteryjne.

Spektrum hamującego działania awibaktamu obejmuje wiele enzymów, które inaktywują ceftazydym, w tym beta-laktamazy klasy A oraz klasy C wg klasyfikacji Amblera. Awibaktam nie hamuje enzymów klasy B (metalo-beta-laktamaz) i nie jest w stanie zahamować aktywności wielu enzymów z klasy D (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Przedłużone stosowanie może skutkować nadmiernym wzrostem niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoków, grzybów), co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich działań terapeutycznych.

Wpływ na wynik testów laboratoryjnych

Ceftazydym może wpływać na testy z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (metody Benedicta, Fehlinga, Clinitest) służących do wykrywania cukru w moczu prowadząc do uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Ceftazydym nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu.

Dieta o kontrolowanej zawartości sodu

Ten produkt leczniczy zawiera około 146 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 7,3% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu jest równoważna 22% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu. Produkt leczniczy Zavicefta jest uważany za bogaty w sód. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego Zavicefta u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ten produkt leczniczy może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 6.6) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

Dzieci i młodzież

Istnieje ryzyko przedawkowania, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W związku z tym podczas obliczania objętości podawanej dawki należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.9 i 6.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, awibaktam jest substratem transporterów OAT1 oraz OAT3, co może przyczyniać się do czynnego wychwytu awibaktamu z krwi i w ten sposób wpływać na wydalanie leku z organizmu. Probenecyd (silnie działający inhibitor OAT) hamuje ten wychwyt o 56% do 70% w warunkach *in vitro* i może wpływać na eliminację awibaktamu. Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących klinicznych interakcji awibaktamu z probenecydem, dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania awibaktamu oraz probenecydu.

Awibaktam nie wykazywał w warunkach *in vitro* istotnego działania hamującego wobec enzymów cytochromu P450. Awibaktam oraz ceftazydym w stężeniach istotnych klinicznie nie wykazywały w warunkach *in vitro* działania indukującego wobec enzymów cytochromu P450. Awibaktam oraz ceftazydym w stężeniach istotnych klinicznie nie hamują głównych transporterów nerkowych lub wątrobowych, a zatem prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji na tle tych mechanizmów jest oceniane jako małe.

Dane kliniczne wykazały, że nie występuje żadna interakcja między ceftazydymem a awibaktamem, a także między produktem złożonym zawierającym ceftazydym/awibaktam a metronidazolem.

Inne rodzaje interakcji

Równoczesne leczenie z zastosowaniem dużych dawek cefalosporyn oraz produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, takich jak aminoglikozydy lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid) może niekorzystnie wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol wykazuje w warunkach *in vitro* działanie antagonistyczne względem ceftazydymu oraz innych cefalosporyn. Kliniczna istotność tego spostrzeżenia jest nieznana, lecz ze względu na możliwość oddziaływania antagonistycznego w warunkach *in vivo* należy unikać stosowania tej kombinacji leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach, dotyczące ceftazydymu nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój w okresie postnatalnym. Badania na zwierzętach, którym podawano awibaktam wykazały toksyczny wpływ na rozród bez udowodnionego działania teratogenne (patrz punkt 5.3).

Produkt złożony zawierający ceftazydym/awibaktam powinien być stosowany podczas ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Nie wiadomo czy awibaktam przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub przerwania/odstąpienia od leczenia ceftazydymem/awibaktamem, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści wynikających dla kobiety z leczenia produktem złożonym zawierającym ceftazydym/awibaktam.

Płodność

Nie badano wpływu ceftazydymu/awibaktamu na płodność u ludzi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące wyników badań u zwierząt z zastosowaniem ceftazydymu. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu awibaktamu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu produktu leczniczego Zavicefta możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych (np. zawroty głowy), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W siedmiu badaniach klinicznych fazy 2 i 3 fazy, 2024 dorosłych było leczonych produktem leczniczym Zavicefta. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Zavicefta były: pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombs'a, nudności oraz biegunka. Nudności oraz biegunka miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszano w związku ze stosowaniem samego ceftazydymu i (lub) zidentyfikowano podczas badań klinicznych fazy 2 i fazy 3 produktu leczniczego Zavicefta. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstości występowania określono na podstawie obserwacji działań niepożądanych i (lub) istotnych klinicznie odchyłań w wynikach badań laboratoryjnych oraz zostały zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu oraz drożdżycy jamy ustnej)	Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombsa	Eozynofilia Zwiększona liczba płytek krwi Małopłytkowość	Neutropenia Leukopenia Zwiększona liczba limfocytów		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Parestezje		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia serca					Zespół Kounisa ^{a,*}
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Ból brzucha Nudności Wymioty	Nieprawidłowe odczuwanie smaku		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka plamisto-grudkowa Pokrzywka Świąd			Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>) Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Ostre uszkodzenie nerek	Cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zakrzep w miejscu podania leku Zapalenie żyły w miejscu wlewu Gorączka			

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

^a Ostry zespół wieńcowy związany z reakcją alergiczną.

Dzieci i młodzież

Pacjenci w wieku od urodzenia do poniżej 3 miesięcy

Ocenę bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy przeprowadzono na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badania klinicznego, w którym produkt leczniczy Zavicefta podawano 46 pacjentom (w wieku od urodzenia do poniżej 3 miesięcy). Ogólnie reakcje niepożądane zgłaszane dla tej grupy dzieci były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zavicefta w starszych populacjach (tj. u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy i u dorosłych).

Pacjenci w wieku 3 miesięcy i starsi

Ocenę bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku 3 miesięcy i starszych przeprowadzono na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z dwóch badań klinicznych, w których produkt leczniczy Zavicefta podawano 61 pacjentom (w wieku od 3 lat do poniżej 18 lat) z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i 67 pacjentom z cUTI (w wieku od 3 miesięcy do poniżej 18 lat). Ogólnie profil bezpieczeństwa u tych 128 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego w populacji osób dorosłych z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i cUTI.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam może prowadzić do następstw neurologicznych, w tym do encefalopatii, drgawek i śpiączki, wywołanych przez ceftazydym.

Stężenie ceftazydymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową. Podczas 4-godzinnej hemodializy obserwowano eliminację 55% podanej dawki awibaktamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne antybiotyki beta-laktamowe, cefalosporyny trzeciej generacji, kod ATC: J01DD52

Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę peptydoglikanowej ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. *penicillin binding proteins*, PBPs), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci. Awibaktam jest niebetalaktamowym inhibitorem beta-laktamazy, którego działanie polega na tworzeniu z cząsteczką enzymu kowalencyjnego kompleksu, który jest stabilny, oporny na hydrolizę. Skutkiem takiego wiązania jest hamowanie β -laktamaz zarówno klas A i C oraz niektórych enzymów klasy D wg klasyfikacji Amblera, w tym beta-laktamaz o szerokim spektrum substratowym (ang. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), karbapenemaz serynowych KPC i OXA-48 oraz enzymów AmpC. Awibaktam nie hamuje enzymów klasy B (metalo-beta-laktamaz) i nie jest w stanie zahamować aktywności wielu enzymów z klasy D.

Oporność

Do mechanizmów rozwoju oporności bakterii, które mogłyby potencjalnie wpływać na skuteczność produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam należą zmutowane lub nabyte od innych organizmów białka PBP, zmniejszona przepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej względem którejkolwiek z tych substancji, czynny wypływ którejkolwiek z tych substancji na zewnątrz komórki oraz enzymy (β -laktamazy) odporne na działanie awibaktamu i zdolne do hydrolizowania ceftazydymu.

Aktywność przeciwbakteryjna w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* nie wykazano synergii ani działania antagonistycznego w czasie skojarzonego stosowania leków: ceftazydymu/awibaktamu z metronidazolem, tobramycyną, lewofloksacyną, wankomycyną, linezolidem, kolistyną oraz tigecykliną.

Wartości graniczne w teście wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) dla produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam można sprawdzić na następującej stronie internetowej:

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

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Wykazano, że przeciwbakteryjna aktywność ceftazydymu wobec konkretnych patogenów najlepiej koreluje z odsetkiem czasu utrzymywania się stężenia wolnego leku powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam w okresie przerwy między dawkami ($\%fT > MIC$ ceftazydymu/awibaktamu). W przypadku awibaktamu wskaźnik PK-PD został określony jako procentowy udział przerw w podawaniu leku, podczas których stężenie awibaktamu w osoczu przekracza stężenie progowe ($\%fT > C_T$).

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych patogenów

Skuteczność działania wykazano w badaniach klinicznych, wobec następujących patogenów, które wykazywały wrażliwość na produkt złożony zawierający ceftazydym/awibaktam w warunkach *in vitro*.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Powikłane zakażenia układu moczowego

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Nie określono skuteczności klinicznej wobec wymienionych niżej patogenów, które są istotne dla zarejestrowanych wskazań, choć badania *in vitro* wskazują, że drobnoustroje te mogą być wrażliwe na produkt złożony zawierający ceftazydym/awibaktam jeśli nie wystąpi oporność nabyta.

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Badania *in vitro* wskazują, że poniższe drobnoustroje nie są wrażliwe na produkt złożony zawierający ceftazydym/awibaktam:

- *Staphylococcus aureus* (metycylinowrażliwy oraz metycylinooporny)
- Bakterie beztlenowe
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

Dzieci i młodzież

Pacjenci w wieku od urodzenia do poniżej 3 miesięcy

Stosowanie produktu leczniczego Zavicefta oceniano u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 3 miesięcy w badaniu klinicznym fazy IIa, złożonym z dwóch części (część A i część B), prowadzonym metodą otwartej próby, bez randomizacji, u pacjentów z podejrzanymi lub potwierdzonymi zakażeniami wywołanymi przez patogeny Gram-ujemne. W części A stosowano pojedynczą dawkę w celu oceny profilu farmakokinetycznego (PK) (cel pierwszorzędowy) oraz oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (cel drugorzędowy) leczenia ceftazydymem/awibaktamem. W części B stosowano dawki wielokrotne w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (cel pierwszorzędowy), a profil PK i skuteczność stanowiły cele drugorzędowe. Skuteczność była jedynie opisowym punktem końcowym. Odsetki wyleczeń klinicznych lub poprawy klinicznej w części B, oceniane w czasie wizyty dotyczącej wyniku leczenia (ang. *test of cure*, TOC), wynosiły 81% (17/21) w populacji zakwalifikowanej do leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) oraz 75,0% (12/16) w populacji poddanej zmodyfikowanej analizie ITT (ang. *modified-ITT*). Wskaźnik eradykacji mikrobiologicznej lub zakładanej eradykacji mikrobiologicznej, ocenianej w czasie wizyty TOC, wynosił 80% (8/10) w populacji zakwalifikowanej do leczenia i (populacja *micro-ITT*).

Pacjenci w wieku 3 miesięcy i starsi

Stosowanie produktu leczniczego Zavicefta oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do < 18 lat w dwóch porównawczych badaniach klinicznych II fazy z randomizacją, prowadzonych metodą pojedynczej ślepej próby. Uczestnikami pierwszego badania byli pacjenci z cIAI, a w drugim brali udział pacjenci z cUTI. Pierwszorzędom cellem każdego badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia ceftazydymem/awibaktamem (+/- metronidazolem). Drugorzędowe cele obejmowały ocenę parametrów farmakokinetycznych i skuteczności; skuteczność stanowiła opisowy punkt końcowy w obu badaniach. U dzieci z cIAI odsetek wyleczeń klinicznych ocenianych w czasie wizyty dotyczącej wyniku leczenia (ang. *test of cure*, TOC) w populacji zakwalifikowanej do leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) wyniósł 91,8% (56/61) w grupie leczonej produktem leczniczym Zavicefta i 95,5% (21/22) w grupie leczonej meropenemem. U pacjentów pediatrycznych z cUTI wskaźnik eradykacji mikrobiologicznej ocenianej w czasie wizyty TOC w populacji zakwalifikowanej do leczenia i mającej dodatni wynik badania mikrobiologicznego (populacja *micro-ITT*) wyniósł 79,6% (43/54) w grupie leczonej produktem leczniczym Zavicefta i 60,9% (14/23) w grupie leczonej cefepimem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Wiązanie z białkami ceftazydymu jak i awibaktamu wynosi odpowiednio około 10% oraz 8%. Objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym u zdrowych osób dorosłych ceftazydymu oraz awibaktamu wynosiły odpowiednio około 17 l oraz 22 l po podaniu dawek wielokrotnych 2 g/0,5 g ceftazydymu/awibaktamu we wlewie trwającym 2 godziny w odstępach 8-godzinnych. Zarówno ceftazydym jak i awibaktam przenikają do warstwy śluzowej pokrywającej nabłonek dróg oddechowych (ang. *Epithelial Lining Fluid*, ELF) w takim samym stopniu, osiągając w nim stężenia wynoszące około 30% stężenia w osoczu. Profile stężenia w czasie są podobne w warstwie śluzowej (ELF) i w osoczu.

Przenikanie ceftazydymu przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe. W warunkach stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągane są stężenia ceftazydymu od 4 do 20 mg/l lub więcej. Przenikanie awibaktamu przez barierę krew-mózg nie było przedmiotem badań klinicznych; jednakże, u królików z zapaleniem opon mózgowych poziomy ekspozycji na ceftazydym i awibaktam w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiły odpowiednio 43% i 38% pola powierzchni pod krzywą. Ceftazydym łatwo przechodzi przez łożysko i przenika do mleka matki.

Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany. W preparatach wątroby ludzkiej (mikrosomach i hepatocytach) nie zaobserwowano metabolizmu awibaktamu. Awibaktam w postaci niezmienionej stanowił główny składnik pochodny leku w osoczu i w moczu u człowieka po podaniu [¹⁴C]-awibaktamu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu po podaniu dożylnym wynosi około 2 godziny. Ceftazydym jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, na drodze przesączania kłębuszkowego; w przybliżeniu 80-90% dawki leku wydalone jest z moczem w ciągu 24 godzin. Awibaktam jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu, przy czym jego klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 158 ml/min, co wskazuje na udział czynnego wydzielania kanalikowego, dodatkowo, poza filtracją kłębuszkową. Około 97% podanej dawki awibaktamu wydalone jest z moczem, przy czym 95% dawki wydalone jest w ciągu 12 godzin od podania. Mniej niż 1% ceftazydymu wydalone jest z żółcią, a mniej niż 0,25% awibaktamu wydalone jest z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Charakterystyka farmakokinetyczna zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu w przypadku pojedynczego podania dożylnego jest w przybliżeniu liniowa w całym badanym zakresie dawek (od 0,5 g do 2 g dla ceftazydymu i od 0,05 g do 2 g dla awibaktamu). U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano znaczącej kumulacji ceftazydymu lub awibaktamu po wielokrotnych wlewach dożylnych produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam 2 g/0,5 g podawanych co 8 godzin przez okres do 11 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja ceftazydymu i awibaktamu jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. AUC awibaktamu zwiększa się przeciętnie 3,8-krotnie oraz 7-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę ceftazydymu u osób otrzymujących lek dożylnie w dawce 2 g co 8 godzin przez 5 dni, jeśli czynność nerek nie była zaburzona. Farmakokinetyka ceftazydymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie została określona. Farmakokinetyka awibaktamu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia nie była przedmiotem badań.

Ponieważ ceftazydym oraz awibaktam nie podlegają istotnym przemianom metabolicznym w wątrobie, klirens ogólnoustrojowy tych substancji nie powinien ulegać istotnej zmianie wskutek zaburzeń czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Obserwowano zmniejszony klirens ogólnoustrojowy ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, który wynika głównie ze związanego z wiekiem zmniejszonego klirensu nerkowego ceftazydymu. U pacjentów w podeszłym wieku, 80-letnich i starszych, średni okres półtrwania ceftazydymu w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu dożylnym (bolus) ceftazydymu w dawce 2 g co 12 godzin.

Po jednorazowym podaniu dożylnym dawki 500 mg awibaktamu w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzano dłuższy okres półtrwania awibaktamu, który można przypisywać związanemu z wiekiem zmniejszonemu klirensowi nerkowemu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę ceftazydymu i awibaktamu oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do < 18 lat z podejrzanymi lub potwierdzonymi zakażeniami po podaniu pojedynczej dawki ceftazydymu 50 mg/kg mc. i awibaktamu 12,5 mg/kg mc. pacjentom o masie ciała < 40 kg albo produktu leczniczego Zavicefta w dawce 2 g/0,5 g (2 g ceftazydymu i 0,5 g awibaktamu) pacjentom o masie ciała $\geq$ 40 kg. Stężenia ceftazydymu i awibaktamu w osoczu były podobne we wszystkich czterech grupach wiekowych biorących udział w badaniu (od 3 miesięcy do < 2 lat, od 2 do < 6 lat, od 6 do < 12 lat i od 12 do < 18 lat). Wartości AUC_{0-t} i C_{max} ceftazydymu i awibaktamu w dwóch starszych grupach wiekowych (dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat), od których pobrano więcej próbek do oceny parametrów farmakokinetycznych, były podobne do obserwowanych u zdrowych dorosłych uczestników z prawidłową czynnością nerek, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zavicefta w dawce 2 g/0,5 g. Dane z tego badania, jak również z dwóch badań fazy II z udziałem dzieci i młodzieży z cIAI i cUTI, połączono z danymi farmakokinetycznymi zebranymi od pacjentów dorosłych (z badań fazy I, II i III) w celu zaktualizowania populacyjnego modelu farmakokinetycznego, który wykorzystano do przeprowadzenia symulacji mających na celu ocenę osiągnięcia docelowych wartości parametrów PK i PD. Wyniki tych symulacji wykazały, że zalecane schematy dawkowania u dzieci i młodzieży z cIAI, cUTI i HAP/VAP, w tym dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zapewniają podobną ekspozycję ogólnoustrojową i osiągnięcie docelowych wartości PK i PD zbliżonych do wartości uzyskiwanych u dorosłych leczonych zatwierdzoną dawką produktu leczniczego Zavicefta wynoszącą 2 g/0,5 g, podawaną przez 2 godziny co 8 godzin.

Doświadczenie w stosowaniu ceftazydymu z awibaktamem u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 6 miesięcy jest ograniczone. Zalecane schematy dawkowania oparte są na symulacjach przeprowadzonych przy użyciu ostatecznych populacyjnych modeli farmakokinetycznych. Symulacje wykazały, że zalecane schematy dawkowania zapewniają ekspozycję porównywalną do ekspozycji w innych grupach wiekowych, w których stopień osiągnięcia docelowych wartości parametrów PK i PD wynosił ponad 90%. Na podstawie danych z zakończonych badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, którym podawano niniejszy produkt leczniczy w zalecanych schematach dawkowania, nie stwierdzono przypadków nadmiernej ani niedostatecznej ekspozycji u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 6 miesięcy.

Ponadto, biorąc pod uwagę zakończone badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży, istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania niniejszego produktu leczniczego u dzieci w wieku od 3 miesięcy do < 2 lat z zaburzeniami czynności nerek ($CrCL \leq 50$ ml/min/1,73 m²) i brak jest danych dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Do przeprowadzenia symulacji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek użyto modeli farmakokinetiki populacyjnej dla ceftazydymu i awibaktamu.

Farmakokinetykę ceftazydymu i awibaktamu oceniano u 45 pacjentów z grupy dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 3 miesięcy z podejrzanymi lub potwierdzonymi zakażeniami po podaniu pojedynczej dawki oraz wielokrotnych dawek ceftazydymu 20 mg/kg mc. i awibaktamu 5 mg/kg mc. pacjentom w wieku od urodzenia do 28 dni (w tym wcześniakom) lub ceftazydymu 30 mg/kg mc. i awibaktamu 7,5 mg/kg mc. pacjentom w wieku od jednego miesiąca do poniżej 3 miesięcy. Stężenia ceftazydymu i awibaktamu w osoczu były podobne we wszystkich grupach wiekowych. Dane z tego badania wykorzystano w celu zaktualizowania wcześniejszego populacyjnego modelu farmakokinetycznego oraz do przeprowadzenia symulacji mających na celu ocenę osiągnięcia docelowych wartości parametrów PK i PD. Wyniki tych symulacji wykazały, że zalecane schematy dawkowania u noworodków urodzonych w terminie (wiek ciąży $\geq$ 37 tygodni), wcześniaków (wiek ciąży od > 26 tygodni do < 31 tygodni i od 31 do < 37 tygodni) i niemowląt w wieku od 28 dni do < 3 miesięcy, zapewniają podobną ekspozycję ogólnoustrojową i osiągnięcie docelowych wartości PK i PD zbliżonych do wartości uzyskiwanych u dorosłych leczonych zatwierdzoną dawką produktu leczniczego Zavicefta, wynoszącą 2 g/0,5 g, podawaną przez 2 godziny co 8 godzin. Nie ma danych z zakończonych badań klinicznych dotyczących wcześniaków urodzonych przed 31. tygodniem ciąży, a zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie wiekowej opierają się wyłącznie na modelowaniu farmakokinetycznym.

Płeć i rasa

Płeć i rasa pacjenta nie wpływają znacząco na farmakokinetykę produktu złożonego zawierającego ceftazydym/awibaktam.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ceftazydym

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftazydymu.

Awibaktam

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości awibaktamu.

Toksykologia reprodukcyjna

U ciężarnych samic królika, którym podawano awibaktam w dawkach 300 oraz 1000 mg/kg na dobę stwierdzono zależne od dawki zmniejszenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia szkieletu, prawdopodobnie związane z toksycznym oddziaływaniem na organizm matki. Poziomy stężenia osocznego u matki i płodu odpowiadające stężeniom, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (wartość NOAEL) (100 mg/kg na dobę) wskazują na umiarkowane do małych marginesy bezpieczeństwa.

U samic szczura nie obserwowano żadnego niepożądanego wpływu leku na rozwój zarodka i płodu lub na płodność osobników dojrzałych. Po podawaniu awibaktamu przez cały okres ciąży i laktacji u samic szczura nie obserwowano żadnego wpływu na przeżycie potomstwa, ich wzrost lub rozwój. Niemniej jednak stwierdzono u mniej niż 10% potomstwa zwiększoną częstość występowania poszerzenia miedniczek nerkowych i moczowodów po ekspozycjach matek na dawkę leku równą lub przekraczającą około 1,5-krotność ekspozycji terapeutycznych u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie określono zgodności produktu leczniczego Zavicefta z innymi lekami. Produktu leczniczego Zavicefta nie należy mieszać z roztworami zawierającymi inne produkty lecznicze ani fizycznie go dodawać do takich roztworów.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek

3 lata.

Po rekonstytucji

Zawartość fiołki należy użyć niezwłocznie po rozpuszczeniu.

Po rozcieńczeniu

Worki do infuzji

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 (stężenie ceftazydymu wynosi 8 mg/ml), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu (od pierwszego nakłucia fiołki) do 12 godzin w temperaturze 2-8°C oraz przez kolejne 4 godziny w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 (stężenie ceftazydymu wynosi od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu (od pierwszego nakłucia fiołki) do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej ten produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli nie został on zużyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym nie mogą one przekraczać wyżej podanych limitów.

Strzykawki do infuzji

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 (stężenie ceftazydymu wynosi od $\geq$ 8 mg/ml do 40 mg/ml), wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna produktu utrzymuje się do 6 godzin (od pierwszego nakłucia fiołki) w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej ten produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym czas ten nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka szklana o pojemności 20 ml (Typ 1) zamknięta gumowym (halobutyłowym) korkiem i aluminiowym kapslem typu *flip-off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat musi zostać natychmiast rozcieńczony. Tak przygotowany roztwór ma barwę bladożółtą i nie zawiera żadnych stałych cząstek.

Zavicefta (ceftazydym/awibaktam) jest produktem złożonym; każda fiolka zawiera 2 g cefazydymu i 0,5 g awibaktamu w stałym stosunku 4:1. Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są wyłącznie na składniku cefazydymowym.

Podczas przygotowywania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki postępowania aseptycznego. Dawki można przygotowywać w worku do infuzji lub strzykawce do infuzji o odpowiednim rozmiarze.

Przed podaniem pacjentowi produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Całkowity czas od rozpoczęcia rekonstytucji do zakończenia przygotowywania roztworu do infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż 30 minut.

Instrukcje przygotowywania dawek dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w WORKU DO INFUZJI lub w STRZYKAWCE DO INFUZJI

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu cefazydymu wynoszącym od 8 do 40 mg/ml. Wszystkie obliczenia należy przeprowadzić przed rozpoczęciem tych etapów.

- Poniżej przedstawiono uszczegółowione etapy uzyskania stężenia 20 mg/ml **dla dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy** (wystarczającego w większości przypadków).
- Poniżej przedstawiono uszczegółowione etapy uzyskania stężenia **10 mg/ml dla dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaków) do < 3 miesięcy** (wystarczającego w większości przypadków).

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml cefazydymu)**:

- a) Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
- b) Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolką do uzyskania przejrzystego roztworu.
- c) **Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).

2. Przygotować **końcowy roztwór** do infuzji (stężenie końcowe cefazydymu musi wynosić **od 8 do 40 mg/ml**):

- a) Worek do infuzji: Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu do worka infuzyjnego zawierającego którykolwiek z następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml), roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml) lub mleczanowy roztwór Ringera.
- b) Strzykawka do infuzji: Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu oraz potrzebną ilość rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)] do strzykawki do infuzji.

Patrz tabela 8 poniżej.

Tabela 8. Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w WORKU DO INFUZJI lub w STRZYKAWCE DO INFUZJI

Dawka produktu Zavicefta (ceftazydymu) ¹	Objętość do pobrania z fiolki po rekonstytucji	Końcowa objętość po rozcieńczeniu w worku do infuzji ²	Końcowa objętość po rozcieńczeniu w strzykawce do infuzji ³
2 g	Cała zawartość (około 12 ml)	Od 50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	Od 25 ml do 125 ml	Od 25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	Od 19 ml do 93 ml	Od 19 ml do 50 ml
Wszystkie inne dawki	Objętość (ml) obliczona w oparciu o wymaganą dawkę: $\text{dawka (mg cefazydymu)} \div 167,3 \text{ mg/ml cefazydymu}$	Objętość (ml) będzie się różnić w zależności od dostępnego rozmiaru worka do infuzji oraz preferowanego stężenia końcowego (musi ono wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu)	Objętość (ml) będzie się różnić w zależności od dostępnego rozmiaru strzykawki do infuzji oraz preferowanego stężenia końcowego (musi ono wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu)

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik cefazydym

² Rozcieńczyć do stężenia końcowego cefazydymu wynoszącego 8 mg/ml w celu uzyskania stabilności do 12 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, a następnie do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C (tj. dawkę cefazydymu wynoszącą 2 g rozcieńczyć w 250 ml, dawkę cefazydymu wynoszącą 1 g rozcieńczyć w 125 ml, dawkę cefazydymu wynoszącą 0,75 g rozcieńczyć w 93 ml itd.). Wszystkie inne stężenia cefazydymu (wynoszące od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) wykazują stabilność do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

³ Rozcieńczyć do stężenia końcowego cefazydymu, wynoszącego od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml, w celu uzyskania stabilności do 6 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu cefazydymu wynoszącym 20 mg/ml (wystarczającego w większości przypadków). Można przygotować inne stężenia, ale stężenie końcowe musi wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu.

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml cefazydymu)**:

- Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
- Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolką do uzyskania przejrzystego roztworu.
- Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).

2. Przygotować **końcowy roztwór** do infuzji — stężenie końcowe cefazydymu musi wynosić **20 mg/ml**:

- Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu oraz potrzebną ilość rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)] do strzykawki do infuzji.
- W celu weryfikacji obliczeń należy skorzystać z tabeli 9, 10 lub 11 poniżej. Wartości w nich przedstawione są przybliżone, gdyż może zaistnieć konieczność zaokrąglenia danej wartości do najbliższej kreski na podziałce strzykawki o danym rozmiarze. Należy zauważyć, że tabele NIE zawierają wszystkich możliwych obliczonych dawek, ale można z nich skorzystać w celu oszacowania objętości podczas weryfikacji obliczeń.

Tabela 9. Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 50 mg/kg mc. ceftazydymu	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 40 mg/kg mc. ceftazydymu	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Tabela 10. Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z CrCL od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 25 mg/kg mc. ceftazydymu	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 20 mg/kg mc. ceftazydymu	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Tabela 11. Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z CrCL od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 18,75 mg/kg mc. ceftazydymu	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 15 mg/kg mc. ceftazydymu	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaki) do < 3 miesięcy:

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu podstawowego do infuzji o końcowym stężeniu ceftazydymu wynoszącym 10 mg/ml, odpowiedniego do podawania dawek poniżej 250 mg dzieciom w wieku od urodzenia (w tym wcześniakom) do < 3 miesięcy. Można przygotować inne stężenia, ale stężenie końcowe musi wynosić od 8 do 40 mg/ml ceftazydymu.

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml ceftazydymu)**:
 - a) Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
 - b) Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolką do uzyskania przejrzystego roztworu.
 - c) **Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).
2. Przygotować **końcowy roztwór podstawowy** do infuzji — stężenie końcowe ceftazydymu musi wynosić **10 mg/ml**:
 - a) Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc 3 ml uzyskanego w wyniku rekonstytucji roztworu do worka infuzyjnego lub strzykawki zawierającej 47 ml rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)], aby uzyskać końcową objętość wynoszącą 50 ml.
 - b) Dokładnie wymieszać (np. delikatnie odwrócić worek infuzyjny lub za pomocą łącznika strzykawki delikatnie przepuścić roztwór tam i z powrotem co najmniej 5 razy między 2 strzykawkami).
 - c) Przenieść odpowiednią objętość **10 mg/ml** roztworu podstawowego ceftazydymu do strzykawki do infuzji. Aby sprawdzić objętość roztworu podstawowego, którą należy przenieść do strzykawki do infuzji w celu podania, należy skorzystać z tabeli 12 poniżej. Wartości w niej przedstawione są przybliżone, gdyż może zaistnieć konieczność zaokrąglenia danej wartości do najbliższej kreski na podziałce strzykawki o danym rozmiarze.

Należy zauważyć, że tabele NIE zawierają wszystkich możliwych obliczonych dawek, ale można z nich skorzystać w celu oszacowania objętości podczas weryfikacji obliczeń.

Tabela 12. Dawkowanie produktu leczniczego Zavicefta u dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaków) do < 3. miesiąca życia przy użyciu 50 ml roztworu podstawowego produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 10 mg/ml) przygotowanego z 3 ml poddanego rekonstytucji roztworu pobranego z fiolki i dodanego do 47 ml rozcieńczalnika.

Wiek dziecka i dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu podstawowego 10 mg/ml (ceftazydymu) do podania (ml)
Niemowlęta urodzone w terminie (wiek ciąży ≥ 37 tygodni) od > 28 dni do < 3 miesięcy LUB Wcześnieiki od > 44 tygodni do < 53 tygodni PMA 30 mg/kg mc. ceftazydymu	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
Noworodki urodzone w terminie (wiek ciąży ≥ 37 tygodni) od urodzenia do ≤ 28 dni LUB Wcześnieiki i niemowlęta urodzone przed terminem od 26 do ≤ 44 tygodni PMA 20 mg/kg mc. ceftazydymu	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 Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1109/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 czerwca 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ceftazydym/awibaktam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodny w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Ten produkt zawiera dużą ilość sodu (szczegółowe informacje podano w ulotce dołączonej do opakowania).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Rozcieńczyć przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1109/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ceftazydym/awibaktam
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

ceftazydym 2 g/awibaktam 0,5 g

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zavicefta 2 g/0,5 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji ceftazydym/awibaktam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zavicefta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavicefta
3. Jak stosować lek Zavicefta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zavicefta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zavicefta i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zavicefta

Lek Zavicefta jest antybiotykiem, który zawiera dwie substancje czynne: ceftazydym i awibaktam.

- Cefazydym należy do grupy antybiotyków nazywanych cefalosporynami. Wykazuje on zdolność zabijania wielu rodzajów bakterii.
- Awibaktam blokuje działanie określonych enzymów zwanych beta-laktamazami co umożliwia ceftazydymowi niszczenie pewnych bakterii, których sam ceftazydym nie jest w stanie zabijać.

W jakim celu stosowany jest lek Zavicefta

Lek Zavicefta jest stosowany u osób dorosłych oraz dzieci od urodzenia i młodzieży w celu leczenia:

- Zakażeń żołądka i jelit (zakażeń w obrębie jamy brzusznej)
- Zakażeń pęcherza moczowego lub nerek określanych jako zakażenia układu moczowego
- Zakażeń płuc określanych jako zapalenie płuc
- Zakażeń powodowanych przez bakterie niewrażliwe na działanie innych antybiotyków.

Lek Zavicefta jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu zakażenia krwi związanego z zakażeniami w obrębie jamy brzusznej, dróg moczowych albo z zapaleniem płuc.

W jaki sposób działa lek Zavicefta

Działanie leku Zavicefta polega na niszczeniu pewnych rodzajów bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavicefta

Kiedy nie stosować leku Zavicefta:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ceftazydym, awibaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki z grupy cefalosporyn;
- jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej wystąpiła ciężka reakcja alergiczna na inne antybiotyki należące do grup penicylin lub karbapenemów.

Jeżeli którakolwiek spośród powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Zavicefta. Jeżeli pacjent nie jest pewny, powinien porozmawiać ze swoim lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Zavicefta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zavicefta należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła jakakolwiek reakcja alergiczna (nawet jeżeli miała ona postać tylko wysypki skórnej) na inne antybiotyki należące do grup penicylin lub karbapenemów.
- W związku z leczeniem ceftazydymem notowano poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) i ostrą uogólnioną osutkę kropkową (AGEP). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi poważnymi reakcjami skórnymi, opisanymi w punkcie 4, należy natychmiast zgłosić się do lekarza;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek - w takim przypadku lekarz może zastosować mniejszą dawkę by mieć pewność, że pacjent nie otrzyma zbyt dużej dawki leku. Może to powodować objawy, takie jak drgawki (patrz punkt **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zavicefta**)

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub jeżeli pacjent nie jest pewny), należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Zavicefta.

Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpiła biegunka, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce.

Inne zakażenia

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że podczas lub po zakończeniu leczenia lekiem Zavicefta może wystąpić u pacjenta inne zakażenie wywołane przez inne bakterie. Należą do nich pleśniawki (grzybica jamy ustnej lub narządów płciowych).

Wyniki badań laboratoryjnych

Jeżeli u pacjenta przewidywane jest wykonywanie jakichkolwiek badań laboratoryjnych, należy poinformować o tym swojego lekarza. Jest to konieczne ponieważ podczas leczenia u pacjenta mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego (zwanego testem „DAGT” lub „Coombs’a”), polegającego na wykrywaniu szczególnych przeciwciał, które mogą być skierowane przeciwko czerwonym krwinkom.

Lek Zavicefta może również zakłócać wyniki niektórych testów na zawartość cukru w moczu. Pacjent powinien poinformować osobę pobierającą próbkę do analizy, że przyjmuje lek Zavicefta.

Lek Zavicefta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem przed zastosowaniem leku Zavicefta, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek spośród następujących leków:

- antybiotyk o nazwie chloramfenikol
- antybiotyki z grupy aminoglikozydów – takie jak gentamycyna, tobramycyna
- lek moczopędny o nazwie furosemid
- lek stosowany w leczeniu dny moczanowej o nazwie probenecyd

Pacjent powinien poinformować swojego lekarza, jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zavicefta może powodować odczucie zawrotu głowy. Może to zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub posługiwania się narzędziami czy obsługiwanie maszyn i urządzeń.

Lek Zavicefta zawiera sól

Ten lek zawiera 146 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 7,3% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

W razie przyjmowania 3 lub więcej fiołek na dobę przez długi czas pacjenci, zwłaszcza jeśli zalecono im dietę o niskiej zawartości soli (sodu), powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

3. Jak stosować lek Zavicefta

Lek Zavicefta będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka

Zalecana dawka leku dla osób dorosłych to jedna fiołka (czyli 2 g ceftazydymu oraz 0,5 g awibaktamu), podawana co 8 godzin. Dawka stosowana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży zostanie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała i wieku dziecka.

Lek jest podawany drogą wlewu kroplowego dożylnego (kroplówka) – podanie trwa zazwyczaj około 2 godzin.

Czas trwania terapii zwykle wynosi od 5 do 14 dni zależnie od typu zakażenia i indywidualnej odpowiedzi organizmu na terapię.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz może zastosować mniejszą dawkę leku. Wynika to z faktu, że lek Zavicefta jest usuwany z organizmu przez nerki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zavicefta

Lek Zavicefta będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, a więc jest bardzo mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał niewłaściwą dawkę leku. Jednakże, w przypadku wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych lub gdy pacjent uważa, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Zavicefta należy natychmiast poinformować o tym swojego lekarza lub pielęgniarkę. Przedawkowanie leku Zavicefta może wpływać na mózg i wywołać drgawki lub śpiączkę.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Zavicefta

W przypadku, gdy pacjent uważa, że pominął dawkę leku, należy niezwłocznie poinformować o tym swojego lekarza lub pielęgniarkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W związku ze stosowaniem tego leku mogą u pacjenta wystąpić następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli pacjent zauważy obecność któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych – może być konieczne pilne zastosowanie odpowiedniego leczenia:

- czerwone plamki na tułowie, plamki przypominające tarczę lub okrągłe, często z centralnymi pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych

i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).
- czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą i pęcherzami, i jednocześnie gorączką. Objawy występują zwykle na początku leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa).
- ciężkie reakcje alergiczne – do objawów należą nagłe obrzmienie warg, twarzy, gardła lub języka, ciężka wysypka lub inne ciężkie reakcje skórne, utrudnienie połykania lub oddychania, lub nagły ból w klatce piersiowej (który może być objawem zespołu Kounisa). Takie reakcje mogą stanowić zagrożenie dla życia.
- biegunka, która nasila się lub nie ustępuje albo obecność stolców z domieszką krwi lub śluzu – może wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia lekiem Zavicefta; w przypadku wystąpienia tego problemu nie należy przyjmować leków, które hamują lub spowalniają ruchy jelit.

W przypadku zauważenia obecności któregośkolwiek spośród powyższych ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować swojego lekarza lub pielęgniarkę w przypadku zauważenia którychkolwiek spośród następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- nieprawidłowy wynik testu określanego jako “DAGT” lub “test Coombsa”. Ten test jest stosowany w celu wykrycia obecności przeciwciał, które są skierowane przeciwko krwinkom czerwonym. Może to spowodować wystąpienie niedokrwistości (która powoduje uczucie zmęczenia) i żółtaczkę (żółte zabarwienie skóry i oczu)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenia grzybicze, w tym grzybica jamy ustnej i pochwy
- zmiana liczby niektórych rodzajów krwinek (eozynofików – granulocytów kwasochłonnych oraz trombocytów – płytek krwi) – stwierdzone w badaniach krwi
- ból głowy
- odczucie zawrotu głowy
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- biegunka
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów wytwarzanych przez wątrobę – stwierdzone w badaniach krwi
- swędząca wysypka skórna (pokrzywka)
- świąd
- zaczerwienienie, ból lub obrzmienie w miejscu podania leku Zavicefta do żyły
- gorączka

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek (limfocytów) – stwierdzone w badaniach krwi
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek (leukocytów – krwinek białych) – stwierdzone w badaniach krwi
- mrowienie lub drętwienie
- nieprzyjemny smak w ustach
- zwiększenie stężenia pewnych substancji we krwi (kreatyniny oraz mocznika); są to substancje, których stężenia wskazują na ile prawidłowo funkcjonują nerki

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób)

- obrzmienie części nerki, które powoduje zaburzenie jej prawidłowej czynności

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- istotne zmniejszenie rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń – wykazane w badaniach laboratoryjnych krwi
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna) – wykazana w badaniach laboratoryjnych krwi
- ciężka reakcja alergiczna (patrz **Ciężkie działania niepożądane** wymienione powyżej)
- zażółcenie białkówki oczu lub skóry
- nagłe wystąpienie ciężkiej wysypki lub pęcherzy lub złuszczenia skóry, z możliwą towarzyszącą wysoką gorączką lub bólami stawów [mogą one być oznakami poważniejszego zaburzenia zdrowotnego, takiego jak toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zaburzenie znane jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) lub ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP)]
- obrzęk podskórny, szczególnie warg oraz okolic wokół oczu

W przypadku zauważenia obecności któregokolwiek spośród powyższych działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zavicefta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku (po „EXP”). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zavicefta

- Substancjami czynnymi leku są ceftazydym i awibaktam. Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodny w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.
- Pozostały składnik leku to sodu węglan bezwodny (patrz punkt 2 „Lek Zavicefta zawiera sól”).

Jak wygląda lek Zavicefta i co zawiera opakowanie

Lek Zavicefta ma postać białawo-żółtego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zamkniętego w fiolce. Lek jest dostępny w opakowaniach po 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

ACS Dobfar S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Werona 37135
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Nie określono zgodności produktu leczniczego Zavicefta z innymi lekami. Produktu leczniczego Zavicefta nie należy mieszać z roztworami zawierającymi inne produkty lecznicze ani fizycznie go dodawać do takich roztworów.

Proszek należy poddać rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat musi zostać natychmiast rozcieńczony. Powstały roztwór ma barwę bladożółtą i nie zawiera cząstek stałych.

Delikatnie wymieszać i sprawdzić, czy zawartość uległa całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem pacjentowi produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy skontrolować wzrokowo pod kątem ewentualnej obecności cząstek stałych.

Worki do infuzji

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 ChPL (stężenie ceftazydymu wynosi 8 mg/ml), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu (od pierwszego nakłucia fiolki) do 12 godzin w temperaturze 2 - 8°C oraz przez kolejne 4 godziny w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 ChPL (stężenie ceftazydymu wynosi od > 8 mg/ml do 40 mg/ml), wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu (od pierwszego nakłucia fiolki) do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej ten produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym nie mogą one przekraczać wyżej podanych limitów.

Strzykawki do infuzji

Jeśli roztwór dożylny przygotowywano z rozcieńczalnikami podanymi w punkcie 6.6 ChPL (stężenie ceftazydymu wynosi od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml), wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna produktu utrzymuje się do 6 godzin (od pierwszego nakłucia fiolki) w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej ten produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli nie zostanie on użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym czas ten nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Zavicefta (ceftazydym/awibaktam) jest produktem złożonym; każda fiolka zawiera 2 g ceftazydymu i 0,5 g awibaktamu w stałym stosunku 4:1. Zalecenia dotyczące dawkowania oparte są wyłącznie na składniku ceftazydymowym.

Podczas przygotowywania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki postępowania aseptycznego. Dawki można przygotowywać w worku do infuzji lub strzykawce do infuzji o odpowiednim rozmiarze.

Sporządzony roztwór należy podać w czasie 120 minut.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Całkowity czas od rozpoczęcia rekonstytucji do zakończenia przygotowywania roztworu do infuzji dożylnej nie powinien być dłuższy niż 30 minut.

Instrukcje przygotowywania dawek dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w WORKU DO INFUZJI lub w STRZYKAWCE DO INFUZJI:

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu ceftazydymu wynoszącym od 8 do 40 mg/ml. Wszystkie obliczenia należy przeprowadzić przed rozpoczęciem tych etapów.

- Przedstawiono uszczegółowione etapy uzyskania stężenia 20 mg/ml **dla dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy** (wystarczającego w większości przypadków).
- Poniżej przedstawiono uszczegółowione etapy uzyskania stężenia **10 mg/ml dla dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaków) do < 3 miesięcy** (wystarczającego w większości przypadków).

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml ceftazydymu)**:

- a) Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml sterylnej wody do iniekcji.
- b) Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolkę do uzyskania przejrzystego roztworu.
- c) **Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).

2. Przygotować **końcowy roztwór** do infuzji (stężenie końcowe ceftazydymu musi wynosić **od 8 do 40 mg/ml**):

- a) Worek do infuzji: Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu do worka infuzyjnego zawierającego którykolwiek z następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml), roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml) lub mleczanowy roztwór Ringera.

- b) Strzykawka do infuzji: Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu oraz potrzebną ilość rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)] do strzykawki do infuzji.

Patrz tabela poniżej.

Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w WORKU DO INFUZJI lub w STRZYKAWCE DO INFUZJI

Dawka produktu leczniczego Zavicefta (ceftazydymu) ¹	Objętość do pobrania z fiolki po rekonstytucji	Końcowa objętość po rozcieńczeniu w worku do infuzji ²	Końcowa objętość po rozcieńczeniu w strzykawce do infuzji ³
2 g	Cała zawartość (około 12 ml)	Od 50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	Od 25 ml do 125 ml	Od 25 ml do 50 ml
0,75 g	4,5 ml	Od 19 ml do 93 ml	Od 19 ml do 50 ml
Wszystkie inne dawki	Objętość (ml) obliczona w oparciu o wymaganą dawkę: dawka (mg cefazydymu) ÷ 167,3 mg/ml cefazydymu	Objętość (ml) będzie się różnić w zależności od dostępnego rozmiaru worka do infuzji oraz preferowanego stężenia końcowego (musi ono wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu)	Objętość (ml) będzie się różnić w zależności od dostępnego rozmiaru strzykawki do infuzji oraz preferowanego stężenia końcowego (musi ono wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu)

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik cefazydym

² Rozcieńczyć do stężenia końcowego cefazydymu wynoszącego 8 mg/ml w celu uzyskania stabilności do 12 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, a następnie do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C (tj. dawkę cefazydymu wynoszącą 2 g rozcieńczyć w 250 ml, dawkę cefazydymu wynoszącą 1 g rozcieńczyć w 125 ml, dawkę cefazydymu wynoszącą 0,75 g rozcieńczyć w 93 ml itd.). Wszystkie inne stężenia cefazydymu (wynoszące od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) wykazują stabilność do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

³ Rozcieńczyć do stężenia końcowego cefazydymu wynoszącego od ≥ 8 mg/ml do 40 mg/ml w celu uzyskania stabilności do 6 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy:

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu cefazydymu wynoszącym 20 mg/ml (wystarczającego w większości przypadków). Można przygotować inne stężenia, ale stężenie końcowe musi wynosić od 8 do 40 mg/ml cefazydymu.

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml cefazydymu)**:

- Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
- Wyciągnąć igłę z fiolki i wstrząsać fiolką do uzyskania przejrzystego roztworu.
- Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).

2. Przygotować **końcowy roztwór** do infuzji — stężenie końcowe cefazydymu musi wynosić **20 mg/ml**:

- Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc odpowiednio wyliczoną objętość tego roztworu oraz potrzebną ilość rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)] do strzykawki do infuzji.

- b) W celu weryfikacji obliczeń należy skorzystać z tabeli poniżej. Wartości w nich przedstawione są przybliżone, gdyż może zaistnieć konieczność zaokrąglenia danej wartości do najbliższej kreski na podziałce strzykawki o danym rozmiarze.
Należy zauważyć, że tabele NIE zawierają wszystkich możliwych obliczonych dawek, ale można z nich skorzystać w celu oszacowania objętości podczas weryfikacji obliczeń.

Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z klirensiem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 50 mg/kg mc. ceftazydymu	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 40 mg/kg mc. ceftazydymu	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z CrCL od 31 do 50 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 25 mg/kg mc. ceftazydymu	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 20 mg/kg mc. ceftazydymu	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1

	10	200	1,2	8,8
--	----	-----	-----	-----

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z CrCL od 16 do 30 ml/min/1,73 m²

Wiek dziecka oraz dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.) ¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu do pobrania z fiolki po rekonstytucji (ml)	Objętość rozcieńczalnika do dodania (ml)
Od 6 miesięcy do 12 miesięcy 18,75 mg/kg mc. ceftazydymu	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
Od 3 miesięcy do < 6 miesięcy 15 mg/kg mc. ceftazydymu	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

Dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaki) do < 3 miesięcy:

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu podstawowego do infuzji o końcowym stężeniu ceftazydymu wynoszącym 10 mg/ml odpowiedniego do podawania dawek poniżej 250 mg dzieciom w wieku od urodzenia (w tym wcześniakom) do < 3 miesięcy. Można przygotować inne stężenia, ale stężenie końcowe musi wynosić od 8 do 40 mg/ml ceftazydymu.

1. Sporządzić **roztwór metodą rekonstytucji (167,3 mg/ml ceftazydymu)**:
 - a) Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
 - b) Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolką do uzyskania przejrzystego roztworu.
 - c) **Po** rozpuszczeniu produktu wbić do fiolki igłę do usuwania nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki (jest to istotne dla zachowania sterylności produktu).
2. Przygotować **końcowy roztwór podstawowy** do infuzji — stężenie końcowe ceftazydymu musi wynosić **10 mg/ml**:
 - a) Roztwór uzyskany w wyniku rekonstytucji należy dodatkowo rozcieńczyć, przenosząc 3 ml uzyskanego w wyniku rekonstytucji roztworu do worka infuzyjnego lub strzykawki zawierającej 47 ml rozcieńczalnika [roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 5% (50 mg/ml)], aby uzyskać końcową objętość wynoszącą 50 ml.
 - b) Dokładnie wymieszać (np. delikatnie odwrócić worek infuzyjny lub za pomocą łącznika strzykawki delikatnie przepuścić roztwór tam i z powrotem co najmniej 5 razy między 2 strzykawkami).
 - c) Przenieść odpowiednią objętość **10 mg/ml** roztworu podstawowego ceftazydymu do strzykawki do infuzji. Aby sprawdzić objętość roztworu podstawowego, którą należy przenieść do strzykawki do infuzji w celu podania, należy skorzystać z tabeli 12 poniżej. Wartości w niej przedstawione są przybliżone, gdyż może zaistnieć konieczność zaokrąglenia

danej wartości do najbliższej kreski na podziałce strzykawki o danym rozmiarze.
Należy zauważyć, że tabele NIE zawierają wszystkich możliwych obliczonych dawek, ale można z nich skorzystać w celu oszacowania objętości podczas weryfikacji obliczeń.

Dawkowanie produktu leczniczego Zavicefta u dzieci w wieku od urodzenia (w tym wcześniaków) do < 3. miesiąca życia przy użyciu 50 ml roztworu podstawowego produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 10 mg/ml) przygotowanego z 3 ml poddanego rekonstytucji roztworu pobranego z fiolki i dodanego do 47 ml rozcieńczalnika.

Wiek dziecka i dawka produktu leczniczego Zavicefta (mg/kg mc.)¹	Masa ciała (kg)	Dawka (mg ceftazydymu)	Objętość roztworu podstawowego 10 mg/ml (ceftazydymu) do podania (ml)
Niemowlęta urodzone w terminie (wiek ciąży ≥ 37 tygodni) od > 28 dni do < 3 miesięcy LUB Wcześnieiki od > 44 tygodni do < 53 tygodni PMA 30 mg/kg mc. ceftazydymu	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
Noworodki urodzone w terminie (wiek ciąży ≥ 37 tygodni) od urodzenia do ≤ 28 dni LUB Wcześnieiki i niemowlęta urodzone przed terminem od 26 do ≤ 44 tygodni PMA 20 mg/kg mc. ceftazydymu	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 Wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym