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 pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych 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 bakteriemią wywołaną lub przypuszczalnie wywołaną jednym z powyższych zakażeń.

Produkt leczniczy Zavicefta jest również wskazany do leczenia zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 3 miesięcy i starszych 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 w wieku 3 miesięcy i starszych 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 klirensem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min

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

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych z szacowanym CrCL > 50 ml/min[1]

Rodzaj zakażenia	Dawka ceftazydymu/awibaktamu	Częstość podawania	Czas trwania wlewu	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 dożylne 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 klirensem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m^2

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

Tabela 2. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży z szacowanym CrCL[1] > 50 ml/min/1,73 m^2

Rodzaj zakażenia	Grupa wiekowa	Dawka **ceftazydymu**/awibaktamu[7]	Częstość podawania	Czas trwania wlewu	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
LUB			Co 8 godzin	2 godziny	
HAP/VAP[3] LUB Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (ang. limited treatment options, 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 Schwartza.
[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] 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).

Szczególne populacje pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny CrCL > 50 -≤ 80 ml/min) nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Tabela 3 pokazuje zalecane modyfikacje dawkowania u dorosłych z szacowanym CrCL ≤ 50 ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Dawkowanie u dorosłych z CrCL ≤ 50 ml/min

Tabela 3. Zalecane dawki u dorosłych z szacowanym CrCL[1] ≤ 50 ml/min

Grupa wiekowa	Szacowany klirens kreatyniny CrCL (ml/min)	Dawka **ceftazydymu**/ awibaktamu[2,4]	Częstość dawkowania	Czas trwania wlewu
Dorośli	31-50	**1 g**/0,25 g	Co 8 godzin	2 godziny
	16-30	**0,75 g**/0,1875 mg	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] Ceftazydym 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).

W tabeli 4 i tabeli 5 przedstawiono zalecane modyfikacje dawki u dzieci i młodzieży z szacowanym CrCL ≤ 50 ml/min/1,73m^2 w podziale na różne grupy wiekowe (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat z CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

Tabela 4. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży z szacowanym CrCL[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

Grupa wiekowa	Szacowany CrCL (ml/min/1,73 m^2)	Dawka **ceftazydymu**/awibaktamu[2,4]	Częstość dawkowania	Czas trwania wlewu
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] Ceftazydym 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 < 2 lat z CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabela 5. Zalecane dawkowanie u dzieci z szacowanym CrCL[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupa wiekowa	Szacowany CrCL (ml/min/1,73 m²)	Dawka **ceftazydymu**/awibaktamu[2,3]	Częstość dawkowania	Czas trwania wlewu
Od 3 do < 6 miesięcy	Od 31 do 50	**20 mg/kg mc.**/5 mg/kg mc.	Co 8 godzin	2 godziny
Od 6 miesięcy do < 2 lat		**25 mg/kg mc.**/6,25 mg/kg mc.	Co 8 godzin	
Od 3 do < 6 miesięcy	Od 16 do 30	**15 mg/kg mc.**/3,75 mg/kg mc.	Co 12 godzin	
Od 6 miesięcy do < 2 lat		**18,75 mg/kg mc.**/4,7 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).

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

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

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zavicefta u dzieci w wieku < 3 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylne.

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 jakiekolwiek 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 jakiekolwiek 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.

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 ceftazydym / awibaktam może powodować występowanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. 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 bakteriemia. 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 badaniach 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 bakteriemię 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 bakteriemię 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 dobowa dawka 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 od 3 do 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 teratogennego (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 kobiecego. Nie wiadomo czy awibaktam przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Decyzję dotyczącą przerwania karmienie 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 obsługiwania maszyn

Po podaniu produktu leczniczego Zavicefta możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych (np. zawroty głowy), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 ≥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 odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych oraz zostały zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 i <1/10)
Niezbyt często (≥1/1,000 i <1/100)
Rzadko (≥1/10,000 i <1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10,000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu oraz drożdżyca jamy ustnej)	Zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pozytywny wynik bezpo-średniego 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		
Zaburzenia serca					Zespół Kounisa[a,*]
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Ból brzucha Nudności Wymioty	Nieprawidłowe odczuwanie smaku		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransfe-razy Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka plamisto-grudko-wa Pokrzywka Świąd			Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólno-ustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Ostre uszkodzenie nerek	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zakrzep w miejscu podania leku Zapalenie żyły w miejscu wlewu Gorączka			

[*] Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.
[a] Ostry zespół wieńcowy związany z reakcją alergiczną.

Dzieci i młodzież

Ocenę bezpieczeństwa stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży 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 pediatrycznych 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

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) oporne 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 miedzy dawkami (%*f* T >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 (% *f*T >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

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. Pierwszorzędowym celem 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.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zavicefta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cIAI, cUTI,

zapalenia płuc oraz zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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 [^{14}C]-awibaktamu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{½}$) 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 wydalane 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 wydalane jest z moczem, przy czym 95% dawki wydalane jest w ciągu 12 godzin od podania. Mniej niż 1% ceftazydymu wydalane jest z żółcią, a mniej niż 0,25% awibaktamu wydalane 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 0,05 g do 2 g). 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 podejrzewanymi 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 ≥ 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 ≤ 50 ml/min/1,73 m^2) 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 farmakokinetyki populacyjnej dla ceftazydymu i awibaktamu.

Płeć i rasa
Płeć i rasa pacjenta nie wpływają zanacząco 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 osoczowego 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 fiolki 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 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 (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 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
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 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 25ºC.

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

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

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiolek.

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 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.

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 dożylnej nie powinien być dłuższy niż 30 minut.

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

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 również uszczegółowione etapy uzyskania stężenia 20 mg/ml **dla dzieci w wieku od 3 do 12 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 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 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 7 poniżej.

Tabela 7. 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**
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 ceftazydymu) ÷ 167,3 mg/ml ceftazydymu**	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 ceftazydymu)	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 ceftazydymu)

[1] wyłącznie w oparciu o składnik ceftazydym

[2] Rozcieńczyć do stężenia końcowego ceftazydymu 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 ceftazydymu wynoszącą 2 g rozcieńczyć w 250 ml, dawkę ceftazydymu wynoszącą 1 g rozcieńczyć w 125 ml, dawkę ceftazydymu wynoszącą 0,75 g rozcieńczyć w 93 ml itd.). Wszystkie inne stężenia ceftazydymu (wynoszące od > 8 mg/ml do 40 mg/ml) wykazują stabilność do 4 godzin w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta w STRZYKAWCE DO INFUZJI do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięy:

UWAGA: W poniższej procedurze opisano etapy przygotowywania roztworu do infuzji o końcowym stężeniu ceftazydymu wynoszącym 20 mg/ml (wystarczającego w większości przypadków). 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** do infuzji — stężenie końcowe ceftazydymu musi wynosić 2**0 mg/ml**:
   a) 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 8, 9 lub 10 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 8. Przygotowywanie dawek produktu leczniczego Zavicefta (końcowe stężenie ceftazydymu wynoszące 20 mg/ml) do stosowania u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy z klirensem kreatyniny (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m^2

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 ceftazydymowy

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 CrCL od 31 do 50 ml/min/1,73 m^2

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 ceftazydymowy

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 16 do 30 ml/min/1,73 m^2

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 ceftazydymowy

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
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 luty 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.01.2024

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