

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum pentahydricum odpovídající ceftazidimum 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku ceftazidimum 167,3 mg a avibactamum 41,8 mg (viz bod 6.6).

### Pomocná látka se známým účinkem:

Přípravek Zavicefta obsahuje přibližně 146 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zavicefta je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI)
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (pneumonie při použití umělé ventilace - VAP)

Léčba dospělých pacientů s bakteriemií, která se vyskytne v souvislosti s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo u níž existuje podezření na tuto souvislost.

Přípravek Zavicefta je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se, aby byl přípravek Zavicefta používán k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců a starších s omezenými léčebnými možnostmi pouze po konzultaci s lékařem s dostatečnými zkušenostmi s vedením léčby infekčních onemocnění (viz bod 4.4).

## Dávkování

### *Dávkování u dospělých s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min*

V tabulce 1 jsou uvedeny doporučené dávky pro intravenózní podání u dospělých s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 1: Doporučené dávky pro dospělé s odhadovanou CrCl > 50 ml/min<sup>1</sup>

Druh infekce	Dávka ceftazidimu/avibaktamu	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
cIAI <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-14 dnů
cUTI včetně pyelonefritidy <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-10 dnů <sup>4</sup>
HAP/VAP <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	7-14 dnů
Bakteriemie související s kteroukoli výše zmíněnou infekcí nebo s podezřením na tuto souvislost	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	Délka v souladu s místem infekce
Infekce vyvolané gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	Podle závažnosti infekce, patogena(ů) a vývoje klinických a bakteriologických ukazatelů u pacienta <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce.

<sup>2</sup> Pro použití v kombinaci s metronidazolem, pokud jsou známy anaerobní patogeny nebo existuje podezření na to, že se mohou podílet na průběhu infekčního onemocnění.

<sup>3</sup> Má se použít v kombinaci s antibakteriální látkou účinnou proti grampozitivním patogenům, pokud jsou tyto patogeny známy nebo existuje podezření na to, že se podílejí na průběhu infekčního onemocnění.

<sup>4</sup> Celková uvedená délka léčby může zahrnovat intravenózní podávání přípravku Zavicefta následované vhodnou perorální léčbou.

<sup>5</sup> Zkušenosti s použitím přípravku Zavicefta po dobu delší než 14 dnů jsou velmi omezené.

### *Dávkování u pediatrických pacientů s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

V tabulce 2 jsou uvedeny doporučené dávky pro intravenózní podání u pediatrických pacientů s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 2: Doporučené dávky u pediatrických pacientů s odhadovanou CrCl<sup>1</sup> > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Druh infekce	Věková skupina	Dávka ceftazidimu/avibaktamu <sup>7</sup>	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
cIAI <sup>2,3</sup> NEBO cUTI včetně pyelonefritidy <sup>3</sup>  NEBO HAP/VAP <sup>3</sup>	6 měsíců až < 18 let	50 mg/kg + 12,5 mg/kg  <b>až maximálně</b>  2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	cIAI: 5–14 dnů  cUTI <sup>4</sup> : 5–14 dnů  HAP/VAP: 7– 14 dnů
NEBO  Infekce vyvolané gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (OLM) <sup>2,3</sup>	3 měsíce až < 6 měsíců <sup>6</sup>	40 mg/kg + 10 mg/kg	Každých 8 hodin	2 hodiny	OLM: Podle závažnosti infekce, patogenu(ů) a vývoje klinických a bakteriologick ých ukazatelů u pacienta <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Schwartzova vzorce.

<sup>2</sup> Pro použití v kombinaci s metronidazolem, pokud jsou známy anaerobní patogeny nebo existuje podezření na to, že se mohou podílet na průběhu infekčního onemocnění.

<sup>3</sup> Má se použít v kombinaci s antibakteriální látkou účinnou proti grampozitivním patogenům, pokud jsou tyto patogeny známy nebo existuje podezření na to, že se podílejí na průběhu infekčního onemocnění.

<sup>4</sup> Celková uvedená délka léčby může zahrnovat intravenózní podávání přípravku Zavicefta následované vhodnou perorální léčbou.

<sup>5</sup> Zkušenosti s použitím přípravku Zavicefta po dobu delší než 14 dnů jsou velmi omezené.

<sup>6</sup> Zkušenosti s použitím přípravku Zavicefta u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců až < 6 měsíců jsou omezené (viz bod 5.2).

<sup>7</sup> Kombinovaný přípravek obsahuje ceftazidim/avibaktam ve fixním poměru 4:1 a doporučení týkající se dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu (viz bod 6.6).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl > 50 – ≤ 80 ml/min) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Tabulka 3 uvádí doporučené úpravy dávkování u dospělých s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

*Dávkování u dospělých s CrCl ≤ 50 ml/min*

Tabulka 3: Doporučená dávka u dospělých s odhadovanou CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min

Věková skupina	Odhadovaná CrCl (ml/min)	Dávka ceftazidimu/avibaktamu <sup>2,4</sup>	Frekvence	Doba infuze
Dospělí	31–50	1 g/0,25 g	Každých 8 hodin	2 hodiny
	16–30	0,75 g/0,1875 g	Každých 12 hodin	
	6–15		Každých 24 hodin	
Terminální stadium onemocnění ledvin včetně pacientů na hemodialýze <sup>3</sup>	Každých 48 hodin			

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce

<sup>2</sup> Doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování (viz bod 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim a avibaktam lze odstranit hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Dávka přípravku Zavicefta ve dnech hemodialýzy se má podat po dokončení hemodialýzy.

<sup>4</sup> Kombinovaný přípravek obsahuje ceftazidim/avibaktam ve fixním poměru 4:1 a doporučení týkající se dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu (viz bod 6.6).

Tabulky 4 a 5 uvádí doporučené úpravy dávkování u pediatrických pacientů s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podle jednotlivých věkových skupin (viz body 4.4 a 5.2).

*Dávkování u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabulka 4: Doporučená dávka u pediatrických pacientů s odhadovanou CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věková skupina	Odhadovaná CrCl (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka ceftazidimu/avibaktamu <sup>2,4</sup>	Frekvence	Doba infuze
Pediatrickí pacienti ve věku 2 let až < 18 let	31–50	25 mg/kg + 6,25 mg/kg <b>až maximálně</b> 1 g/0,25 g	Každých 8 hodin	2 hodiny
	16–30	18,75 mg/kg + 4,7 mg/kg <b>až maximálně</b> 0,75 g/0,1875 g	Každých 12 hodin	
	6–15		Každých 24 hodin	
	Terminální stadium onemocnění ledvin včetně pacientů na hemodialýze <sup>3</sup>		Každých 48 hodin	

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Schwartzova vzorce.

<sup>2</sup> Doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování (viz bod 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim a avibaktam lze odstranit hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Dávka přípravku Zavicefta ve dnech hemodialýzy se má podat po dokončení hemodialýzy.

<sup>4</sup> Kombinovaný přípravek ceftazidim/avibaktam ve fixním poměru 4:1 a doporučení týkající se

dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu (viz bod 6.6).

*Dávkování u pediatrických pacientů ve věku < 2 let s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabulka 5: Doporučené dávky u pediatrických pacientů s odhadovanou CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/1,73 m<sup>2</sup>

Věková skupina	Odhadovaná CrCl (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dávka ceftazidimu/avibaktamu <sup>2,3</sup>	Frekvence	Doba infuze
3 až < 6 měsíců	31 až 50	20 mg/kg + 5 mg/kg	Každých 8 hodin	2 hodiny
6 měsíců až < 2 roky		25 mg/kg + 6,25 mg/kg	Každých 8 hodin	
3 až < 6 měsíců	16 až 30	15 mg/kg + 3,75 mg/kg	Každých 12 hodin	
6 měsíců až < 2 roky		18,75 mg/kg + 4,7 mg/kg	Každých 12 hodin	

<sup>1</sup> Vypočteno za použití Schwartzova vzorce.

<sup>2</sup> Doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování (viz bod 5.2).

<sup>3</sup> Kombinovaný přípravek ceftazidim/avibaktam ve fixním poměru 4:1 a doporučení týkající se dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu (viz bod 6.6).

Pro doporučení dávkovacího režimu u pediatrických pacientů ve věku < 2 let, kteří mají CrCl < 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, neexistují dostatečné informace.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Zavicefta u pediatrických pacientů ve věku < 3 měsíce nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Zavicefta se podává jako intravenózní infuze o příslušném infuzním objemu po dobu 120 minut (viz bod 6.6).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jakýkoli cefalosporin s antibakteriálním účinkem.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakékoli jiné beta-laktamové antibiotikum (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Hypersenzitivní reakce

Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba přípravkem Zavicefta okamžitě přerušena a zahájí se adekvátní neodkladná opatření.

Před zahájením léčby se má zjistit, zda má pacient v anamnéze hypersenzitivní reakce na ceftazidim, jiné cefalosporiny nebo jiné typy beta-laktamových antibiotik. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů, kterým je podáván ceftazidim/avibaktam, pokud mají v anamnéze nezávažnou hypersenzitivitu na peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy.

### Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile*

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridioides difficile* byl hlášen u ceftazidimu/avibaktamu a může být mírné až život ohrožující intenzity. Z tohoto důvodu je důležité uvažovat o této diagnóze u pacientů s průjemem v průběhu podávání přípravku Zavicefta nebo po ukončení jeho podání (viz bod 4.8). V případě *Clostridioides difficile* se má zvážit přerušování léčby a nasazení specifické léčby onemocnění způsobené bakterií *Clostridioides difficile*. Nemají se podávat přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

### Porucha funkce ledvin

Ceftazidim a avibaktam jsou vylučovány ledvinami, a proto se má dávka snížit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Občas byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonie, nekonvulzivní status epilepticus, křeče, encefalopatii a kóma, pokud u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla snížena dávka ceftazidimu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivě sledovat odhadovanou clearance kreatininu, protože u některých pacientů, zejména v počátku léčby infekce, se může odhadovaná clearance sérového kreatininu rychle změnit.

### Nefrotoxická

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin.

### Přímý antiglobulinový test sérokonverze (DAGT nebo Coombsův test) a potenciální riziko hemolytické anémie.

Použití ceftazidimu/avibaktamu může vyvolat pozitivitu přímého antiglobulinového testu (DAGT nebo Coombsův test), což může interferovat s výsledky získanými z krve a/nebo může vyvolat autoimunitní hemolytickou anémii indukovanou léky (viz bod 4.8). Zatímto sérokonverze DAGT u pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byla v klinických studiích velmi častá (odhadovaná četnost sérokonverze podle positivity přímého Coombsova testu ve studiích fáze 3 byla 3,2 % až 20,8 % u pacientů s původně negativním výsledkem testu a nejméně jedním opakováním testu). Neexistoval žádný důkaz hemolýzy u pacientů, kteří vykazovali pozitivní DAGT v průběhu léčby. Nicméně možnost hemolytické anémie ve spojitosti s léčbou přípravkem Zavicefta nelze vyloučit. Pacienti s projevy anémie v průběhu léčby přípravkem Zavicefta nebo po ní mají být na možnost této komplikace vyšetřeni.

### Omezení klinických údajů

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Zavicefta byly potvrzeny u cIAI, cUTI a HAP (včetně VAP).

### *Komplikované intraabdominální infekce u dospělých*

Ve dvou studiích s pacienty s cIAI byla nejčastější diagnózou (přibližně 42 %) perforace appendixu nebo periappendikální absces. Na počátku léčby mělo přibližně 87 % pacientů skóre podle škály APACHE II  $\leq 10$  a 4 % měla na vstupu bakteriemii. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Zavicefta a metronidazolem bylo 2,1 % úmrtí (18/857) a u pacientů léčených meropenemem 1,4 % úmrtí (12/863).

V podskupině se vstupní hodnotou CrCl 30 až 50 ml/min byl u pacientů s přípravkem Zavicefta a metronidazolem podíl úmrtí 16,7 % (9/54) a u pacientů s meropenemem 6,8 % (4/59). Pacientům s CrCl 30 až 50 ml/min byla podávána nižší dávka přípravku Zavicefta ve srovnání s dávkou, která je nyní doporučena v této podskupině pacientů.

### *Komplikované infekce močových cest u dospělých*

Ve dvou studiích s pacienty s cUTI bylo zařazeno 381/1091 (34,9 %) pacientů bez pyelonefritidy a 710 (65,1 %) pacientů s akutní pyelonefritidou (mMITT populace). Celkově mělo 81 pacientů s cUTI (7,4 %) bakteriemii na vstupu.

### *Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie u dospělých*

V jedné studii u pacientů s nozokomiální pneumonií mělo 280/808 (34,7 %) VAP a 40/808 (5 %) mělo při vstupu do studie bakteriemii.

### *Pacienti s omezenými léčebnými možnostmi*

Použití ceftazidimu/avibaktamu k léčbě pacientů infikovaných gramnegativními aerobními patogeny, kde jsou terapeutické možnosti omezené, je založeno na zkušenostech se samotným ceftazidimem a na analýze farmakokineticko-farmakodynamických vztahů pro ceftazidim/avibaktam (viz bod 5.1).

### Spektrum účinnosti ceftazidimu/avibaktamu

Ceftazidim není účinný nebo má malou účinnost proti většině grampozitivních a anaerobních mikroorganismů (viz body 4.2 a 5.1). Mají se použít další antibakteriální látky, pokud jsou tyto patogeny známy, resp. existuje podezření, že se podílejí na infekčním onemocnění.

Inhibiční spektrum avibaktamu zahrnuje mnoho enzymů, které inaktivují ceftazidim, včetně beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D (viz bod 5.1).

### Necitlivé mikroorganismy

Dlouhodobější používání může vést k nadměrnému pomnožení necitlivých mikroorganismů (např. enterokoky, plísňe), což může vyžadovat přerušování léčby nebo jiná vhodná opatření.

### Interference s laboratorními testy

Ceftazidim může interferovat s metodami založenými na redukci mědi (Benediktův test, Fehlingův test, Clinitest) k detekci glykosurie, a tak vést k falešně pozitivním výsledkům. Ceftazidim neinterferuje s enzymovými testy používanými k detekci glykosurie.

### Dieta s nízkým obsahem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 146 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 7,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 22 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO. Přípravek Zavicefta představuje vysokou dávku sodíku. Nutno vzít v úvahu při podávání přípravku Zavicefta u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.



Přípravek Zavicefta může být ředěn roztoky s obsahem sodíku (viz bod 6.6), a to je třeba vzít v úvahu ve vztahu k celkovému množství sodíku ze všech zdrojů, které budou pacientovi podány.

### Pediatrická populace

Existuje potenciální riziko předávkování, zejména u pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 12 měsíců. Při výpočtu objemu podávané dávky je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.9 a 6.6).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Avibaktam je v podmínkách *in vitro* substrátem pro transportéry OAT1 a OAT3, které mohou přispívat k aktivnímu příjmu avibaktamu z krve, a tedy ovlivnit jeho exkreci. Probenecid (účinný inhibitor OAT) inhibuje tento příjem v podmínkách *in vitro* o 56 až 70 % a z tohoto důvodu má potenciál měnit eliminaci avibaktamu. Protože nebyla provedena klinická studie interakce avibaktamu a probenecidu, souběžné podávání avibaktamu a probenecidu se nedoporučuje.

Avibaktam neprokázal *in vitro* žádnou významnou inhibici enzymů cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách *in vitro* žádnou indukci cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim neinhibují v klinicky relevantním rozsahu expozic hlavní renální nebo jaterní transportéry a z tohoto důvodu je potenciál interakce prostřednictvím tohoto mechanismu považován za nízký.

Klinické údaje prokázaly, že neexistuje interakce mezi ceftazidimem a avibaktamem a mezi ceftazidimem/avibaktamem a metronidazolem.

### *Další typy interakce*

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin (viz bod 4.4).

Chloramfenikol je v podmínkách *in vitro* antagonistou ceftazidimu a dalších cefalosporinů. Klinická relevance tohoto poznatku není známa, ale vzhledem k možnosti antagonismu v podmínkách *in vivo* se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Studie ceftazidimu u zvířat neukazuje na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, vývoj v porodním období nebo po porodu. Studie s avibaktamem u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu bez teratogenních účinků (viz bod 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se mají používat v průběhu těhotenství, pokud potenciální prospěch převáží nad možným rizikem.

### Kojení

Ceftazidim proniká v malém množství do mateřského mléka u člověka. Není známo, zda avibaktam proniká do mateřského mléka u člověka. Riziko pro novorozence/děti nelze vyloučit. Je třeba učinit rozhodnutí, zda v průběhu kojení pokračovat nebo přerušit/ukončit léčbu ceftazidimem/avibaktamem na základě zvážení prospěchu kojení pro dítě, resp. prospěchu léčby pro ženu.

### Fertilita

Účinky ceftazidimu/avibaktamu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Nejsou dostupné žádné údaje ze studií s ceftazidimem u zvířat. Studie avibaktamu na zvířatech neukazují na škodlivé účinky

s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku Zavicefta se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V sedmi klinických studiích fáze 2 a 3 byl přípravek Zavicefta podán 2024 dospělým. Nejčastějšími nežádoucími účinky vyskytujícími se u  $\geq 5\%$  pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byly pozitivní přímý Coombsův test, nauzea a průjem. Nauzea a průjem byly obvykle mírné nebo středně závažné.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného ceftazidimu a/nebo byly identifikovány v průběhu všech klinických studií fáze 2 a 3 s přípravkem Zavicefta. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou odvozeny od nežádoucích účinků a/nebo potenciálně klinicky významných laboratorních odchylek a jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/100$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 6: Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Kandidóza (včetně vulvovaginální kandidózy a orální kandidózy)	Kolitida způsobená <i>Clostridioides difficile</i> Pseudomembranózní kolitida		
Poruchy krve a lymfatického systému	Pozitivní přímý Coombsův test	Eosinofilie Trombocytóza Trombocytopenie	Neutropenie Leukopenie Lymfocytóza		Agranulocytóza Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Parestezie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Gastrointestinální poruchy		Průjem Bolest břicha Nauzea Zvracení	Dysgeuzie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená gamaglutamyltransferáza Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi			Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Makulopapulární vyrážka Kopřivka Pruritus			Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioedém Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny urey v krvi	Tubulointersticiální nefritida	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
			Akutní porucha ledvin		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Trombózy v místě zavedení infuze  Flebitida v místě zavedení infuze  Pyrexie			

#### Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na údajích o bezpečnosti ze dvou studií, ve které bylo 61 pacientů (ve věku od 3 let do méně než 18 let) s cIAI a 67 pacientů s cUTI (ve věku od 3 měsíců do méně než 18 let) léčeno přípravkem Zavicefta. Celkově byl bezpečnostní profil u těchto 128 pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému u dospělé populace s cIAI a cUTI.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování ceftazidimem/avibaktamem může vést k neurologickým následkům včetně encefalopatie, křečí a kómatu vzhledem k ceftazidimu.

Hladiny ceftazidimu v séru mohou být sníženy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. V průběhu 4hodinové hemodialýzy bylo odstraněno 55 % dávky avibaktamu.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny III. generace, ATC kód: J01DD52

#### Mechanismus účinku

Ceftazidim inhibuje syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterie po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP), což vede k lýze a zániku bakteriální buňky. Avibaktam je nebetalaktamový, beta-laktamázní inhibitor, který účinkuje tak, že vytváří kovalentní aditivní produkt s enzymem, který je stabilní vůči hydrolýze. Inhibuje beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace a některé enzymy třídy D včetně beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL), KPC a OXA-48 karbapenemázy a enzymy AmpC. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D.

#### Rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence, které by mohly potenciálně ovlivnit ceftazidim/avibaktam, zahrnují mutantní nebo získané PBPs, sníženou permeabilitu vnější membrány pro obě látky, aktivní

eflux obou léčivých látek a beta-laktamázy odolné k inhibičnímu účinku avibaktamu a schopné hydrolyzovat ceftazidim.

#### Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami

Studie kombinací ceftazidimu/avibaktamu s metronidazolem, tobramycinem, levofloxacinem, vankomycinem, linezolidem, kolistinem a tigecyklinem v podmínkách *in vitro* neprokázaly synergii nebo antagonismus.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) podle Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro ceftazidim/avibaktam jsou následující:

Mikroorganismy	Citlivý	Rezistentní
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antimikrobiální aktivita ceftazidimu vůči specifickým patogenům ukázala nejlepší korelaci s podílem času koncentrace volné léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací ceftazidimu/avibaktamu v průběhu dávkového intervalu (%fT > MIC ceftazidimu/avibaktamu). Pro avibaktam je PK-PD index podíl času koncentrace volné léčivé látky nad hraniční koncentrací v průběhu dávkového intervalu (%fT > C<sub>T</sub>).

#### Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti následujícím patogenům, které byly citlivé na ceftazidim/avibaktam v podmínkách *in vitro*.

#### **Komplikované intraabdominální infekce**

Gramnegativní mikroorganismy

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

#### **Komplikované infekce močových cest**

Gramnegativní mikroorganismy

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

#### **Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie**

Gramnegativní mikroorganismy

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

Nebyla stanovena klinická účinnost vůči následujícím patogenům, které jsou relevantní s ohledem na schválené indikace, ačkoli *in vitro* studie naznačují, že jsou citlivé na ceftazidim/avibaktam při absenci získaného mechanismu rezistence.

Gramnegativní mikroorganismy

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

*In vitro* údaje ukazují, že následující druhy nejsou citlivé na ceftazidim/avibaktam.

- *Staphylococcus aureus* (methicilin-citlivé i methicilin-rezistentní)
- Anaerobní mikroorganismy
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrická populace

Přípravek Zavicefta byl hodnocen u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců až < 18 let ve dvou jednostranně zaslepených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 2, jedné u pacientů s cIAI a jedné u pacientů s cUTI. Primárním cílem v obou studiích bylo posoudit bezpečnost a snášenlivost kombinace ceftazidimu a avibaktamu (+/- metronidazol). Sekundární cíle zahrnovaly posouzení farmakokinetiky a účinnosti; účinnost byla popisným cílovým parametrem v obou studiích. Míra klinického vyléčení při testu úspěšnosti léčby (TOC) v populaci ITT byla u pediatrických pacientů s cIAI 91,8 % (56/61) pro přípravek Zavicefta v porovnání s 95,5 % (21/22) pro meropenem. Míra mikrobiologické eradikace při TOC v populaci mikro-ITT byla u pediatrických pacientů s cUTI 79,6 % (43/54) pro přípravek Zavicefta v porovnání s 60,9 % (14/23) pro cefepim.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zavicefta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě cIAI, cUTI, pneumonie a gramnegativních bakteriálních infekcí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Vazba ceftazidimu i avibaktamu na lidský protein je přibližně 10 %, resp. 8 %. Distribuční objemy v ustáleném stavu u zdravých dospělých po opakovaném podání ceftazidimu/avibaktamu v dávce 2 g/0,5 g ve formě 2hodinové infuze každých 8 hodin jsou přibližně 17 l, resp. 22 l. Ceftazidim i avibaktam pronikají do tekutiny bronchiální epitelální výstelky (ELF) ve stejném rozsahu v koncentraci odpovídající přibližně 30 % koncentrace v plazmě. Profily závislosti koncentrace na času jsou pro ELF a plazmu podobné.

Průnik ceftazidimu intaktní hematoencefalickou bariérou je špatný. Při zánětu mozkových blan byly v cerebrospinální tekutině naměřeny koncentrace ceftazidimu 4 až 20 mg/l nebo i více. Průnik avibaktamu hematoencefalickou bariérou nebyl v klinických podmínkách studován; nicméně u králíků s meningitidou byly expozice CSF ceftazidimu a avibaktamu 43 %, resp. 38 % AUC v plazmě. Ceftazidim prostupuje snadno placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

Biotransformace

Ceftazidim není metabolizován. Nebyl pozorován žádný metabolismus avibaktamu v preparátech lidských jater (mikrozomy a hepatocyty). Nezměněný avibaktam byl hlavní látkou nalezenou v lidské plazmě a moči po podání značeného [<sup>14</sup>C] avibaktamu.

## Eliminace

Terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) po intravenózním podání ceftazidimu a avibaktamu je přibližně 2 hodiny. Nezměněný ceftazidim je vylučován glomerulární filtrací do moči; přibližně 80-90 % dávky je v průběhu 24 hodin vyloučeno do moči. Nezměněný avibaktam je vylučován do moči a renální clearance je přibližně 158 ml/min, což předpokládá aktivní tubulární sekreci vedle glomerulární filtrace; přibližně 97 % dávky avibaktamu je vyloučeno do moči, 95 % do 12 hodin. Méně než 1 % ceftazidimu je vyloučeno žlučí a méně než 0,25 % avibaktamu je vyloučeno stolicí.

## Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftazidimu a avibaktamu je po jednorázovém intravenózním podání dávky ve studovaném dávkovém rozmezí (0,05 g až 2 g) přibližně lineární. Nebyla pozorována žádná kumulace ceftazidimu nebo avibaktamu po opakovaných intravenózních infuzích 2 g/0,5 g ceftazidimu/avibaktamu podávaných každých 8 hodin až po dobu 11 dní zdravým dospělým jedincům s normální funkcí ledvin.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Eliminace ceftazidimu a avibaktamu je snížena u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin je průměrný nárůst AUC avibaktamu 3,8násobný, resp. 7násobný (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce jater*

Lehká až středně těžká porucha funkce jater neměla žádný vliv na farmakokinetiku ceftazidimu u jedinců, kterým byly podávány 2 g intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dní za předpokladu, že pacient netrpěl poruchou funkce ledvin. Farmakokinetika ceftazidimu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena. Farmakokinetika avibaktamu u pacientů s různými stupni závažnosti poruchy funkce jater nebyla stanovena.

Protože se zdá, že ceftazidim a avibaktam nejsou významně metabolizovány v játrech, neočekává se, že by systémová clearance obou léčivých látek byla významně změněna v souvislosti s poruchou jater.

### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Snížená clearance ceftazidimu byla pozorována u starších pacientů a byla primárně způsobena poklesem renální clearance ceftazidimu související s věkem. Průměrný poločas eliminace ceftazidimu byl v rozmezí od 3,5 do 4 hodin po podání intravenózní bolusové dávky 2 g každých 12 hodin starším pacientům ve věku 80 let nebo starším.

Po intravenózním podání jednotlivé dávky 500 mg avibaktamu v podobě 30minutové intravenózní infuze vykazovali starší pacienti delší terminální poločas eliminace avibaktamu, což může být důsledkem poklesu funkce ledvin v závislosti na věku.

### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika ceftazidimu a avibaktamu byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců do < 18 let s podezřením na infekce či potvrzenými infekcemi po jedné dávce ceftazidimu 50 mg/kg a avibaktamu 12,5 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg či přípravku Zavicefta 2 g/0,5 g (2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu) u pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg. Plazmatické koncentrace ceftazidimu a avibaktamu byly podobné ve všech čtyřech věkových kohortách studie (3 měsíce až < 2 roky, 2 až < 6 let, 6 až < 12 let a 12 až < 18 let). Hodnoty  $AUC_{0-t}$  a  $C_{max}$  ceftazidimu a avibaktamu ve dvou starších kohortách (pediatrickí pacienti od 6 do < 18 let), které měly rozsáhlejší odběr farmakokinetických vzorků, byly podobné hodnotám pozorovaným u zdravých dospělých subjektů s normální funkcí ledvin, kterým byl podáván přípravek Zavicefta 2 g/0,5 g. Údaje z této studie a dvou pediatrických studií fáze 2 u pacientů s cIAI a cUTI byly spojeny s PK údaji u dospělých (fáze 1 až fáze 3) za účelem aktualizace populačního PK modelu, který byl použit k provedení

simulací pro posouzení dosažení cílových hodnot PK/PD. Výsledky těchto simulací prokázaly, že doporučené dávkovací režimy pro pediatrické pacienty s cIAI, cUTI a HAP/VAP, včetně úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin, vedou k systémové expozici a dosažení cílových hodnot PK/PD, jež byly podobné hodnotám pozorovaným u dospělých při podávání schválené dávky přípravku Zavicefta 2 g/0,5 g po dobu 2 hodin každých 8 hodin.

Zkušenosti s použitím ceftazidimu spolu s avibaktamem v pediatrických skupinách ve věku 3 měsíců až < 6 měsíců jsou omezené. Doporučené dávkovací režimy jsou založeny na simulacích provedených za použití finálních populačních PK modelů. Simulace prokázaly, že doporučené dávkovací režimy vedou k expozicím srovnatelným s jinými věkovými skupinami s dosažením cílových hodnot PK/PD > 90 %. Na základě údajů z dokončených pediatrických klinických studií nebyla při doporučených dávkovacích režimech u pacientů ve věku 3 měsíce až < 6 měsíců prokázána žádná nadměrná či nedostatečná expozice.

U pediatrických pacientů ve věku 3 měsíců až < 2 let s poruchou funkce ledvin ( $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) rovněž existují velmi omezené údaje, přičemž z dokončených pediatrických klinických studií neexistují žádné údaje o závažné poruše funkce ledvin. K provedení simulací u pacientů s poruchou funkce ledvin byly použity populační PK modely pro ceftazidim a avibaktam.

#### *Pohlaví a rasa*

Farmakokinetika ceftazidimu/avibaktamu není významně ovlivněna pohlavím nebo rasou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Ceftazidim

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s ceftazidimem prováděny.

#### Avibaktam

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s avibaktamem prováděny.

#### Reprodukční toxicita

U březích králíků, kterým byl podáván avibaktam v dávkách 300 a 1000 mg/kg/den, byla zjištěna nižší průměrná hmotnost plodu v závislosti na dávce a opožděná osifikace, potenciálně související s toxicitou pro samici. Úrovně expozice v plazmě u samice a plodu NOAEL (100 mg/kg/den) ukazují na střední až nízký bezpečnostní profil.

U laboratorních potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na embryofetální vývoj a fertilitu. Po podání avibaktamu v průběhu březosti a laktace u laboratorních potkanů nedošlo k vlivu na přežití mláďat, jejich růst nebo vývoj, ačkoli došlo k nárůstu výskytu dilatace ledvinových pánviček a močovodů u méně než 10 % mláďat při expozici samic vyšších nebo stejných jako je přibližně 1,5násobek léčebné expozice u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Uhličitan sodný



## 6.2 Inkompatibility

Kompatibilita přípravku Zavicefta s dalšími léčivými přípravky nebyla stanovena. Přípravek Zavicefta nemá být mísen ani přidáván do roztoků obsahujících jiné léčivé přípravky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

### Prášek

3 roky

### Po rekonstituci

Lahvička po rekonstituci se má použít okamžitě.

### Po naředění

#### *Infuzní vaky*

V případě že je intravenózní roztok připraven pomocí ředících roztoků uvedených v bodě 6.6 (koncentrace ceftazidimu 8 mg/ml), byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána (od prvního propíchnutí injekční lahvičky) na dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C.

V případě že je intravenózní roztok připraven pomocí ředících roztoků uvedených v bodě 6.6 (koncentrace ceftazidimu > 8 mg/ml až 40 mg/ml), byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána (od prvního propíchnutí injekční lahvičky) na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě, pokud rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit výše uvedené hodnoty..

#### *Infuzní stříkačky*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána (od prvního propíchnutí zátky injekční lahvičky) na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nesmí překročit 6 hodin při teplotě do 25 °C.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Dvacetimililitrová skleněná injekční lahvička (třídy 1) uzavřená pryžovou halobutylovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek musí být rekonstituován vodou na injekci a výsledný koncentrát musí být okamžitě naředěn před dalším použitím. Rekonstituovaný roztok je světle žlutý a bez viditelných částic.

Přípravek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinovaný přípravek; jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu ve fixním poměru 4:1. Doporučení týkající se dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu.

Při přípravě a podání roztoku se mají dodržovat standardní aseptické postupy. Dávky mohou být připraveny do infuzních vaků nebo infuzních stříkaček odpovídající velikosti.

Parenterální léčivé přípravky se mají před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózní infuze nemá překročit 30 minut.

### Pokyny k přípravě dávek pro dospělé a pediatrické pacienty do INFUZNÍHO VAKU nebo do INFUZNÍ STŘÍKAČKY:

**POZNÁMKA:** Následující postup popisuje kroky pro přípravu infuzního roztoku s finální koncentrací ceftazidimu 8 – 40 mg/ml. Všechny výpočty mají být provedeny před zahájením těchto kroků. Uvádíme také podrobné kroky pro přípravu koncentrace 20 mg/ml (dostačující ve většině situací) **k léčbě pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců.**

1. Připravte **rekonstituovaný roztok ceftazidimu o koncentraci 167,3 mg/ml:**
  - a) Zaveďte jehlu stříkačky zátkou injekční lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody pro injekci.
  - b) Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
  - c) **Po** rozpuštění přípravku zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak (to je důležité pro zachování sterility přípravku).
2. Připravte **finální roztok** k infuzi (finální koncentrace ceftazidimu musí být **8 – 40 mg/ml**):
  - a) Infuzní vak: Rekonstituovaný roztok dále nařeďte tak, že odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku přenesete do infuzního vaku, který obsahuje kterýkoli z následujících přípravků: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml) nebo Ringerův roztok s laktátem.
  - b) Infuzní stříkačka: Rekonstituovaný roztok dále nařeďte tak, že do infuzní stříkačky přenesete odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku v kombinaci s dostatečným objemem ředícího roztoku (0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml)).

Viz tabulka 7 níže.

Tabulka 7: Příprava dávek přípravku Zavicefta pro dospělé a pediatrické pacienty do INFUZNÍHO VAKU nebo do INFUZNÍ STŘÍKAČKY

Dávka přípravku Zavicefta (ceftazidim) <sup>1</sup>	Objem odebraný z rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce	Finální objem po naředění v infuzním vaku <sup>2</sup>	Finální objem v infuzní stříkačce
2 g	Veškerý obsah (přibližně 12 ml)	50 ml až 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml až 125 ml	25 ml až 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml až 93 ml	19 ml až 50 ml
Všechny ostatní dávky	Objem (ml) vypočtený na základě požadované dávky:  <b>Dávka (mg ceftazidimu) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidimu</b>	Objem (ml) se bude lišit podle dostupné velikosti infuzního vaku a preferované finální koncentrace (koncentrace ceftazidimu musí být 8 – 40 mg/ml)	Objem (ml) se bude lišit podle dostupné velikosti infuzní stříkačky a preferované finální koncentrace (koncentrace ceftazidimu musí být 8 – 40 mg/ml)

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

<sup>2</sup> Nařed'te na finální koncentraci ceftazidimu 8 mg/ml pro stabilitu po otevření před použitím na dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C (tj. nařed'te dávku 2 g ceftazidimu v 250 ml, dávku 1 g ceftazidimu ve 125 ml, dávku 0,75 g ceftazidimu v 93 ml atd.). Všechny ostatní koncentrace ceftazidimu (> 8 mg/ml až 40 mg/ml) mají stabilitu po otevření před použitím 4 hodiny při teplotě do 25 °C.

Příprava přípravku Zavicefta k použití u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců do INFUZNÍ STŘÍKAČKY:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky pro přípravu infuzního roztoku s finální koncentrací ceftazidimu 20 mg/ml (dostačující ve většině situací). Lze připravit alternativní koncentrace, ale finální koncentrace ceftazidimu musí být v rozmezí 8 – 40 mg/ml.

- Připravte **rekonstituovaný roztok ceftazidimu o koncentraci 167,3 mg/ml:**
  - Zaveďte jehlu stříkačky zátkou injekční lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody pro injekci.
  - Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
  - Po** rozpuštění přípravku zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak.
- Připravte **finální roztok** k infuzi s finální koncentrací ceftazidimu **20 mg/ml:**
  - Rekonstituovaný roztok dále nařed'te tak, že do infuzní stříkačky přenesete odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku v kombinaci s dostatečným objemem ředícího roztoku (0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml)).
  - Výpočty si ověřte níže v tabulkách 8, 9 nebo 10. Uvedené hodnoty jsou přibližné, protože může být nutné je zaokrouhlit na nejbližší dílek stupnice na stříkačce odpovídající velikosti. Vezměte na vědomí, že tabulky NEZAHRNÚJÍ všechny možné vypočtené dávky, ale lze je použít k odhadu přibližného objemu pro ověření výpočtu.

Tabulka 8: Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíců až 12 měsíců ceftazidim 50 mg/kg	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 40 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

Tabulka 9: Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s CrCl 31 až 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíce až 12 měsíců ceftazidim 25 mg/kg	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 20 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

Tabulka 10: Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s CrCl 16 až 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíce až 12 měsíců ceftazidim 18,75 mg/kg	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 15 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1109/001

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. června 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
ceftazidimum/avibactamum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum pentahydricum odpovídající ceftazidimum 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tento přípravek má vysoký obsah sodíku (pro další údaje viz příbalovou informaci).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
10 injekčních lahviček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání  
Před použitím nařed'te.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1109/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát  
ceftazidimum/avibactamum  
i.v.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

ceftazidimum 2 g/avibactamum 0,5 g

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok** ceftazidimum/avibactamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Zavicefta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zavicefta používat
3. Jak se přípravek Zavicefta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zavicefta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zavicefta a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Zavicefta**

Přípravek Zavicefta je antibiotikum, které obsahuje dvě léčivé látky - ceftazidim a avibaktam.

- Ceftazidim patří do skupiny antibiotik nazývaných „cefalosporiny“. Usmrcuje mnoho druhů bakterií.
- Avibaktam je „inhibitor beta-laktamázy“, který napomáhá ceftazidimu usmrcovat některé bakterie, které není schopen usmrtit samotný ceftazidim.

##### **K čemu se přípravek Zavicefta používá**

Přípravek Zavicefta se používá u dospělých, dospívajících a dětských pacientů ve věku 3 měsíců a starších k léčbě:

- infekčních onemocnění břicha a střev
- infekčních onemocnění močového měchýře nebo ledvin nazývaných „infekce močových cest“
- infekčních onemocnění plic nazývaných „zánět plic“
- infekčních onemocnění vyvolaných bakteriemi, které nejsou schopna usmrtit jiná antibiotika.

Přípravek Zavicefta se používá u dospělých k léčbě infekčního onemocnění krve spojeného s infekčním onemocněním břicha, infekcí močových cest nebo zápallem plic.

##### **Jak přípravek Zavicefta působí**

Přípravek Zavicefta usmrcuje některé druhy bakterií, které mohou vyvolat závažná infekční onemocnění.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zavicefta používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Zavicefta:**

- jestliže jste alergický(á) na ceftazidim, avibaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiná cefalosporinová antibiotika.
- jestliže jste někdy měl(a) těžkou alergickou reakci na jiná antibiotika ze skupiny penicilinů nebo karbapenemů.

Nepoužívejte přípravek Zavicefta, pokud se některý údaj výše vztahuje také na Vás. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou ještě před použitím přípravku Zavicefta.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Zavicefta se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy prodělal(a) jakoukoli alergickou reakci (i pouze kožní vyrážku) na jiná antibiotika ze skupiny penicilinů nebo karbapenemů.
- máte problémy s ledvinami – lékař Vám může podat nižší dávku, abyste nedostal(a) příliš vysokou dávku. To by mohlo vést ke vzniku příznaků, jako je záchvat křečí (viz bod **Jestliže jste použil(a) více přípravku, než jste měl(a)**).

Jestliže se některý údaj uvedený výše vztahuje také na Vás, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou ještě před podáním přípravku Zavicefta.

Poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže budete mít průjem v průběhu léčby.

### Další infekční onemocnění

V průběhu léčby nebo po léčbě přípravkem Zavicefta existuje malá možnost, že se u Vás objeví jiné infekční onemocnění vyvolané jinou bakterií. To zahrnuje moučnivku (kvasinkové infekce v ústech nebo pohlavních orgánů).

### Laboratorní vyšetření

Pokud jdete na jakékoli laboratorní vyšetření, informujte svého lékaře, že dostáváte přípravek Zavicefta. Je to z toho důvodu, že vyšetření nazývaná „DAGT“ nebo „Coombsův test“ mohou vykazovat nesprávné výsledky. Tato laboratorní vyšetření stanovují protilátky proti červeným krvinkám.

Přípravek Zavicefta může též ovlivnit výsledky některých vyšetření na přítomnost cukrů v moči. Informujte personál, který přebírá vzorek moči, že dostáváte přípravek Zavicefta.

### **Dětsí pacienti**

Přípravek Zavicefta se nemá podávat dětským pacientům ve věku do 3 měsíců. Bezpečnost použití tohoto přípravku v této věkové skupině nebyla dosud stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Zavicefta**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před použitím přípravku Zavicefta se poraďte se svým lékařem, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) následující léčivé přípravky:

- antibiotikum nazývané chloramfenikol
- antibiotika ze skupiny aminoglykosidů – např. gentamicin, tobramycin
- diuretikum furosemid
- přípravky obsahující probenecid k léčbě dny

Informujte lékaře před podáním přípravku Zavicefta, pokud se některý údaj uvedený výše vztahuje také na Vás.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Zavicefta může vyvolat pocit závratí. To může mít vliv na Vaši schopnost řídit, obsluhovat nástroje nebo stroje.

### **Přípravek Zavicefta obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 146 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 7,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud budete potřebovat 3 nebo více injekčních lahviček denně po delší dobu, zejména pokud Vám bylo doporučeno dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku.

### **3. Jak se přípravek Zavicefta používá**

Přípravek Zavicefta Vám podá lékař nebo zdravotní sestra.

#### **Kolik léčivého přípravku použít**

Doporučená dávka přípravku pro dospělé je jedna injekční lahvička (2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu) každých 8 hodin. Dávka přípravku pro dětské pacienty ve věku 3 měsíců a starší a pro dospívající bude vypočtena lékařem na základě tělesné hmotnosti a věku dítěte.

Podává se přes linku (kanylu) do žíly, obvykle po dobu přibližně 2 hodin.

Léčba obvykle trvá od 5 do 14 dnů v závislosti na typu infekce, kterou máte, a na tom, jak reagujete na léčbu.

#### Lidé s poruchou funkce ledvin

Pokud máte poruchu funkce ledvin, lékař Vám sníží dávku. Je to z toho důvodu, že přípravek Zavicefta je odstraňován z těla ledvinami.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Zavicefta, než jste měl(a)**

Přípravek Zavicefta Vám podá lékař nebo zdravotní sestra a je tedy nepravděpodobné, že byste dostal(a) nesprávnou dávku. Pokud se však objeví nežádoucí účinky nebo máte pocit, že jste dostal(a) příliš velkou dávku, poraďte se přímo s lékařem nebo zdravotní sestrou. Pokud jste dostal(a) příliš mnoho přípravku Zavicefta, může to mít vliv na mozek a vyvolat záchvat nebo kóma (bezvědomí).

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zavicefta**

Pokud si myslíte, že jste nedostal(a) dávku, informujte přímo lékaře nebo zdravotní sestru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Závažné nežádoucí účinky**

Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků – můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- závažná alergická reakce – příznaky zahrnují náhlý otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, závažnou vyrážku nebo jiné závažné kožní reakce, polykací nebo dýchací obtíže. Tato reakce může ohrožovat život.
- Průjem, který se zhoršuje nebo nepřestává, nebo stolice, která obsahuje krev nebo vnitřní výstelku střeva (sliznici) – k tomu může dojít v průběhu léčby nebo až po ukončení léčby přípravkem Zavicefta. Pokud k tomu dojde, neužívejte přípravky, které zastavují nebo zpomalují pohyb střeva (ovlivňují střevní motilitu).

Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete závažných nežádoucích účinků uvedených výše.



### **Další nežádoucí účinky**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků.

**Velmi časté:** (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí)

- neobvyklé výsledky vyšetření nazývaných „DAGT“ nebo „Coombsův test“. Tato vyšetření stanovují protilátky proti vlastním červeným krvinkám. Tento stav může vést k chudokrevnosti (můžete pociťovat únavu) a žloutence (zežloutnutí kůže a očního bělma).

**Časté:** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí)

- plísňové infekce postihující též ústa a pochvu
- změna počtu některých typů krevních elementů (eozinofilů (druh bílých krvinek) a krevních destiček) – zjištěné při laboratorním vyšetření krve
- bolest hlavy
- pocit závratí
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- průjem
- zvýšené množství některých enzymů tvořených v játrech – prokázaných při laboratorním vyšetření krve
- svědivá vystupující kožní vyrážka (kopřivka)
- svědění kůže
- zčervenání, bolestivost nebo otok v místě podání přípravku Zavicefta do žíly
- horečka

**Méně časté:** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)

- zvýšení počtu určitého typu bílých krvinek (lymfocytů) – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- snížení počtu bílých krvinek (leukocytů) - prokázané při laboratorním vyšetření krve
- brnění nebo necitlivost
- pachuť v ústech
- zvýšení hladiny některých látek ve Vaší krvi (kreatininu a močoviny). Tyto látky ukazují, jak pracují Vaše ledviny.

**Velmi vzácné:** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 lidí)

- zvětšení části ledviny, které vyvolá zhoršení její normální funkce

**Není známo:** (z dostupných údajů nelze určit)

- podstatné snížení typu bílých krvinek, které zajišťují obranu proti infekcím – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- snížení počtu červených krvinek (hemolytická anémie) – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- závažná alergická reakce (viz **Závažné nežádoucí účinky** výše)
- zežloutnutí očního bělma nebo kůže
- náhlý výsev závažné vyrážky, tvorba puchýřů nebo odlupování kůže, někdy může být doprovázeno vysokou horečkou nebo bolestí kloubů (může jít o příznaky závažných zdravotních komplikací jako je toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme nebo stav označovaný jako „DRESS“, reakce na léčivo doprovázená zvýšením počtu eosinofilů (typ bílých krvinek) a celkovými příznaky)
- otok podkožní tkáně, zvláště rtů a v okolí očí

Informujte svého lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli nežádoucího účinku uvedeného výše.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Zavicefta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Zavicefta obsahuje

- Léčivými látkami jsou ceftazidimium a avibactamum. Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimium pentahydricum odpovídající ceftazidimium 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.
- Další složkou je uhličitán sodný (viz bod 2 „Přípravek Zavicefta obsahuje sodík“).

### Jak přípravek Zavicefta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zavicefta je bílý až žlutý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce. Je dostupný v balení po 10 injekčních lahvičkách.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irsko

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785800

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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel.: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

### Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním léčivého přípravku si, prosím, přečtěte souhrn údajů o přípravku.

Kompatibilita přípravku Zavicefta s dalšími léčivými přípravky nebyla stanovena. Přípravek Zavicefta nemá být mísen ani přidáván do roztoků obsahujících jiné léčivé přípravky.

Prášek musí být rekonstituován vodou pro injekci a výsledný koncentrát musí být okamžitě naředěn před dalším použitím. Rekonstituovaný roztok je světle žlutý a je bez viditelných částic.

Jemně míchejte, aby se roztok rekonstituoval a zkontrolujte, zda se obsah zcela rozpustil. Parenterální léčivé přípravky se mají před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice.

#### *Infuzní vaky*

V případě že je intravenózní roztok připraven pomocí ředících roztoků uvedených v bodě 6.6 (koncentrace ceftazidimu 8 mg/ml), byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána (od prvního propíchnutí zátky injekční lahvičky) na dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C.

V případě že je intravenózní roztok připraven pomocí ředících roztoků uvedených v bodě 6.6 (koncentrace ceftazidimu > 8 mg/ml až 40 mg/ml), byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána (od prvního propíchnutí injekční lahvičky) na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě, pokud rekonstituce a naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit výše uvedené hodnoty.

#### *Infuzní stříkačky*

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána (od prvního propíchnutí zátky injekční lahvičky) na dobu 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nesmí překročit 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Přípravek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinovaný přípravek; jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu ve fixním poměru 4:1. Doporučení týkající se dávkování jsou založena pouze na ceftazidimu.

Při přípravě a podání roztoku se mají dodržovat standardní zásady aseptické přípravy. Dávky mohou být připraveny do infuzních vaků nebo infuzních stříkaček vhodné velikosti.

Vzniklý roztok se má podávat po dobu 120 minut.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózní infuze nemá překročit 30 minut.

Pokyny k přípravě dávek pro dospělé a pediatrické pacienty do INFUZNÍHO VAKU nebo do INFUZNÍ STŘÍKAČKY:

**POZNÁMKA:** Následující postup popisuje kroky pro přípravu infuzního roztoku s finální koncentrací ceftazidimu 8 – 40 mg/ml. Všechny výpočty mají být provedeny před zahájením těchto kroků. Uvádíme také podrobné kroky pro přípravu koncentrace 20 mg/ml (dostačující ve většině situací) **k léčbě pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců.**

1. Připravte **rekonstituovaný roztok** ceftazidimu o koncentraci **167,3 mg/ml**:
  - a) Zaveďte jehlu stříkačky zátkou injekční lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody pro injekci.
  - b) Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
  - c) **Po** rozpuštění přípravku zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak (to je důležité pro zachování sterility přípravku).
  
2. Připravte **finální roztok** k infuzi s finální koncentrací ceftazidimu **8 – 40 mg/ml**:
  - a) Infuzní vak: Rekonstituovaný roztok dále nařeďte tak, že odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku přenesete do infuzního vaku, který obsahuje kterýkoli z následujících přípravků: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml) nebo Ringerův roztok s laktátem. Viz tabulka 7 níže.
  - b) Infuzní stříkačka: Rekonstituovaný roztok dále nařeďte tak, že do infuzní stříkačky přenesete odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku v kombinaci s dostatečným objemem ředícího roztoku (0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml)).

Viz tabulka níže.

Příprava dávek přípravku Zavicefta pro dospělé a pediatrické pacienty do INFUZNÍHO VAKU nebo do INFUZNÍ STŘÍKAČKY

Dávka přípravku Zavicefta (ceftazidim) <sup>1</sup>	Objem odebraný z rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce	Finální objem po naředění v infuzním vaku <sup>2</sup>	Finální objem v infuzní stříkačce
2 g	Veškerý obsah (přibližně 12 ml)	50 ml až 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml až 125 ml	25 ml až 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml až 93 ml	19 ml až 50 ml
Všechny ostatní dávky	Objem (ml) vypočtený na základě požadované dávky:  <b>Dávka (mg ceftazidimu) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidimu</b>	Objem (ml) se bude lišit podle dostupné velikosti infuzního vaku a preferované finální koncentrace (koncentrace ceftazidimu musí být 8 – 40 mg/ml)	Objem (ml) se bude lišit podle dostupné velikosti infuzní stříkačky a preferované finální koncentrace (koncentrace ceftazidimu musí být 8 – 40 mg/ml)

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

<sup>2</sup> Nařeďte na finální koncentraci ceftazidimu 8 mg/ml pro stabilitu po otevření před použitím na dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně na dobu 4 hodin při teplotě do 25 °C (tj. nařeďte dávku 2 g ceftazidimu v 250 ml, dávku 1 g ceftazidimu ve 125 ml, dávku 0,75 g ceftazidimu v 93 ml atd.). Všechny ostatní koncentrace ceftazidimu (> 8 mg/ml až 40 mg/ml) mají stabilitu po otevření před použitím 4 hodiny při teplotě do 25 °C.

Příprava přípravku Zavicefta k použití u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců do INFUZNÍ STRÍKAČKY:

POZNÁMKA: Následující postup popisuje kroky pro přípravu infuzního roztoku s finální koncentrací ceftazidimu 20 mg/ml (dostačující ve většině situací). Lze připravit alternativní koncentrace, ale finální koncentrace ceftazidimu musí být v rozmezí 8 – 40 mg/ml.

1. Připravte **rekonstituovaný roztok** ceftazidimu o koncentraci **167,3 mg/ml**:
  - a) Zaveďte jehlu stříkačky zátkou injekční lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody pro injekci.
  - b) Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
  - c) **Po** rozpuštění přípravku zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak.
2. Připravte **finální roztok** k infuzi s finální koncentrací ceftazidimu **20 mg/ml**:
  - a) Rekonstituovaný roztok dále nařeďte tak, že do infuzní stříkačky přenesete odpovídajícím způsobem vypočtený objem rekonstituovaného roztoku v kombinaci s dostatečným objemem ředícího roztoku (0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (50 mg/ml)).
  - b) Výpočty si ověřte v tabulkách níže. Uvedené hodnoty jsou přibližné, protože může být nutné je zaokrouhlit na nejbližší dílek stupnice na stříkačce odpovídající velikosti. Vezměte na vědomí, že tabulky NEZAHRNÚJÍ všechny možné vypočtené dávky, ale lze je použít k odhadu přibližného objemu pro ověření výpočtu.

Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíce až 12 měsíců ceftazidim 50 mg/kg	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 40 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s CrCl 31 až 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíce až 12 měsíců ceftazidim 25 mg/kg	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
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 20 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.

Příprava přípravku Zavicefta (finální koncentrace ceftazidimu 20 mg/ml) u pediatrických pacientů ve věku 3 až 12 měsíců s CrCl 16 až 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Věk a dávka přípravku Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka ceftazidimu v mg	Objem rekonstituovaného roztoku odebraného z injekční lahvičky (ml)	Objem ředícího roztoku přidaného ke smísení (ml)
6 měsíce až 12 měsíců ceftazidim 18,75 mg/kg	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
3 měsíce až < 6 měsíců ceftazidim 15 mg/kg	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

<sup>1</sup> Pouze na základě ceftazidimu.