

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zavicefta 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém ceftazidima penta-hidratada equivalente a 2 g de ceftazidima e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 167,3 mg de ceftazidima e 41,8 mg de avibactam (ver secção 6.6).

Excipiente com efeito conhecido:

Zavicefta contém aproximadamente 146 mg de sódio por cada frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zavicefta é indicado em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 meses para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeção complicada intra-abdominal (IcIA)
- Infeção complicada das vias urinárias (IcVU), incluindo pielonefrite
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)

Tratamento de doentes adultos com bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita poder associada a qualquer uma das infeções acima mencionadas.

Zavicefta é também indicado para o tratamento de infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 meses com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ser consideradas as recomendações oficiais relativamente à utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

É recomendado que Zavicefta seja utilizado em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 meses com opções de tratamento limitadas para tratar infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos, somente após consulta com um médico com experiência adequada no tratamento de doenças infecciosas (ver secção 4.4).

Posologia

Dose em adultos com depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min

A Tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para adultos com clearance (depuração) da creatinina (CLCr) estimada ≥ 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 1. Dose recomendada para adultos com CLCr estimada ≥ 50 ml/min¹

Tipo de infeção	Dose de ceftazidima/avibactam	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
IcIA ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 dias
IcVU, incluindo pielonefrite ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 dias ⁴
PAH, incluindo PAV ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 dias
Bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita poder estar associada a qualquer uma das infeções acima mencionadas	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A duração do tratamento deve estar de acordo com o local da infeção
Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes com opções de tratamento limitadas ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	Determinada em função da gravidade da infeção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente ⁵

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula *Cockcroft-Gault*.

² Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infeccioso.

³ Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivos quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infeccioso.

⁴ A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada.

⁵ Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias.

Dose em doentes pediátricos com depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min/1,73 m²

A Tabela 2 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes pediátricos com depuração da creatinina (CLCr) estimada ≥ 50 ml/min/1,73 m² (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 2. Dose recomendada para doentes pediátricos com CLCr¹ estimada > 50 ml/min/1,73 m²

Tipo de infeção	Grupo etário	Dose de ceftazidima/avibactam	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
IcIA ^{2,3} OU IcVU, incluindo pielonefrite ³	6 meses a < 18 anos	50 mg/kg/12,5 mg/kg até um máximo de 2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	IcIA: 5 – 14 dias IcVU ⁴ : 5 – 14 dias
OU			Cada 8 horas	2 horas	
PAH/PAV ³ OU Infeções devido a organismos aeróbios Gram- negativos em doentes com opções de tratamento limitadas (OTL) ^{2,3}	3 meses a < 6 meses ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	PAH/PAV: 7 – 14 dias OTL: Determinada em função da gravidade da infeção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente ⁵

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula de Schwartz.

² Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infeccioso.

³ Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivos quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infeccioso.

⁴ A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada.

⁵ Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias.

⁶ Existe experiência limitada com a utilização de Zavicefta em doentes pediátricos com 3 meses a < 6 meses de idade (ver secção 5.2).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr estimada ≥ 50 - ≤ 80 ml/min) (ver secção 5.2).

A Tabela 3 apresenta os ajustes de dose recomendados para adultos com CLCr estimada ≤ 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Dose em adultos com CLCr < 50 ml/min

Tabela 3. Dose recomendada para adultos com CLCr¹ estimada ≤ 50 ml/min¹

Grupo etário	CLCr estimada (ml/min)	Dose de ceftazidima/avibactam ²	Frequência	Tempo de perfusão
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Doença renal terminal (DRT) incluindo em hemodiálise ³		Cada 48 horas	

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula *Cockcroft-Gault*.

² As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

³ A ceftazidima e o avibactam são eliminados por hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, a dose de Zavicefta deve ocorrer após a conclusão da hemodiálise.

As Tabelas 4 e 5 mostram os ajustes posológicos recomendados para doentes pediátricos com CLCr estimada ≤ 50 ml/min/1,73 m² de acordo com os diferentes grupos etários (ver secções 4.4 e 5.2).

Dose em doentes pediátricos com ≥ 2 anos de idade com CLCr < 50 ml/min/1,73 m²

Tabela 4. Dose recomendada para doentes pediátricos com CLCr¹ estimada ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupo etário	CLCr estimada (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidima/avibactam ²	Frequência	Tempo de perfusão
Doentes pediátricos com idade entre 2 anos e < 18 anos	31-50	20 mg/kg/6,25 mg/kg até um máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
		18,75 mg/kg/4,75 mg/kg até um máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	
	Doença renal terminal (DRT), incluindo em hemodiálise ³	Cada 48 horas		

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula *Cockcroft-Gault*.

² As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

³ A ceftazidima e o avibactam são eliminados por hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, a dose de Zavicefta deve ocorrer após a conclusão da hemodiálise.

Dose em doentes pediátricos com < 2 anos de idade com CLCr < 50 ml/min/1,73 m²

Tabela 5. Dose recomendada para doentes pediátricos com CLCr¹ estimada ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Grupo etário	CLCr estimada (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidima/avibactam ²	Frequência	Tempo de perfusão
3 a < 6 meses	31 a 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a < 2 anos		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	
3 a < 6 meses	16 a 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a < 2 anos		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

¹ Calculada com a fórmula de Schwartz.

² As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético (ver secção 5.2).

A informação existente é insuficiente para recomendar um regime posológico para os doentes pediátricos com < 2 anos de idade com CLCr < 16 ml/min/1,73 m².

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zavicefta em doentes pediátricos com < 3 meses de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração intravenosa.

Zavicefta é administrado por perfusão intravenosa durante 120 minutos num volume de perfusão apropriado (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico.

Hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex. penicilinas, monobactamos ou carbapenemes).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secções 4.3 e 4.8). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com Zavicefta tem de ser imediatamente descontinuado e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Antes de iniciar o tratamento, deve ser estabelecido se o doente tem histórico de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico. Recomenda-se precaução se for administrada ceftazidima/avibactam a doentes com história de hipersensibilidade não-grave a penicilinas, monobactams ou carbapenems.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridioides difficile* com ceftazidima/avibactam, que pode variar em gravidade de ligeira até com risco de vida. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes com diarreia durante ou subsequente à administração de Zavicefta (ver secção 4.8). Deverá ser considerada a descontinuação da terapêutica com Zavicefta e a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem a peristalse.

Compromisso renal

A ceftazidima e o avibactam são eliminados por via renal, por conseguinte, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal (ver secção 4.2). Foram notificados ocasionalmente com ceftazidima casos de sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, estado epilético não convulsivo, convulsões, encefalopatia e coma, em doentes com compromisso renal em que a dose não foi reduzida.

Aconselha-se a monitorização cuidadosa da clearance de creatinina estimada em doentes com compromisso renal. Em alguns doentes, especialmente no início do tratamento da infeção, a clearance de creatinina estimada a partir da creatinina sérica pode mudar rapidamente.

Nefrotoxicidade

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex., furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal.

Seroconversão no teste direto de antiglobulina (DAGT ou teste de *Coombs*) e risco potencial de anemia hemolítica

A utilização de ceftazidima/avibactam pode causar o desenvolvimento de um teste direto de antiglobulina (DAGT, ou teste de *Coombs*) positivo, o que pode interferir com a prova cruzada de sangue e/ou pode causar anemia hemolítica imune induzida por fármacos (ver secção 4.8). Apesar da seroconversão DAGT em doentes a receber Zavicefta ter sido muito frequente em estudos clínicos (nos estudos de Fase 3, o intervalo estimado de seroconversão foi de 3,2% a 20,8% em doentes com um teste de *Coombs* inicial negativo e pelo menos um teste de seguimento), não existiu evidência de hemólise em doentes que desenvolveram um DAGT positivo durante o tratamento. Contudo, não pode ser excluída a possibilidade de ocorrer anemia hemolítica em associação com o tratamento com Zavicefta. Doentes que sofram de anemia durante ou após o tratamento com Zavicefta devem ser investigados para essa possibilidade.

Limitações dos dados clínicos

Os estudos clínicos de segurança e eficácia de Zavicefta foram realizados em IcIA, IcVU e PAH (incluindo PAV).

Infeções complicadas intra-abdominais em adultos

Em dois estudos em doentes com IcIA, o diagnóstico mais frequente (aproximadamente 42%) foi perfuração do apêndice ou abscesso peri-apendicular. Aproximadamente 87% dos doentes tinha índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) ≤ 10 e 4% tinha bacteriemia no início do estudo. A morte ocorreu em 2,1% (18/857) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 1,4% (12/863) dos doentes que receberam meropenem.

No subgrupo com CLCr inicial entre 30 a 50 ml/min, a morte ocorreu em 16,7% (9/54) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 6,8% (4/59) dos doentes que receberam meropenem. Doentes com CLCr entre 30 a 50 ml/min receberam uma dose mais baixa de Zavicefta do que é atualmente recomendado para doentes neste subgrupo.

Infeções complicadas das vias urinárias em adultos

Em dois estudos em doentes com IcVU, foram incluídos 381/1091 (34,9%) doentes com IcVU sem pielonefrite enquanto que 710 (65,1%) foram incluídos com pielonefrite aguda [população mMITT (população em intenção-de-tratar microbiologicamente modificada)]. Um total de 81 doentes com IcVU (7,4%) tinha bacteriemia no início do estudo.

Pneumonia adquirida no hospital (incluindo pneumonia associada ao ventilador) em adultos

Num único estudo em doentes com pneumonia nosocomial 280/808 (34,7%) tinham PAV e 40/808 (5%) apresentavam bacteriemia no início do estudo.

Doentes com opções de tratamento limitadas

A utilização de ceftazidima/avibactam para tratar doentes com infeções devido a patógenos aeróbios Gram-negativos, com opções de tratamento limitadas, é baseada na experiência com ceftazidima isolada e análises das relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas para ceftazidima/avibactam (ver secção 5.1).

Espetro de atividade de ceftazidima/avibactam

A ceftazidima tem pouca ou nenhuma atividade contra a maioria dos organismos Gram-positivos e anaeróbios (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser utilizados agentes antibacterianos adicionais quando estes patógenos são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infeccioso.

O espectro inibitório do avibactam inclui muitas das enzimas que inativam a ceftazidima, incluindo as beta-lactamases da classe A de *Ambler* e as beta-lactamases da classe C. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D (ver secção 5.1).

Organismos não sensíveis

A utilização prolongada pode resultar na proliferação de organismos não sensíveis (por ex. enterecocos, fungos), o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Interferência com análises laboratoriais

A ceftazidima pode interferir com os métodos de redução do cobre (*Benedict's*, *Fehling's*, *Clinitest*) para determinação da glicosúria originando resultados falso-positivos. A ceftazidima não interfere com os testes enzimáticos para determinação da glicosúria.

Dieta com controlo de sódio

Este medicamento contém aproximadamente 146 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 7,3% da máxima ingestão diária recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. A dose diária máxima deste medicamento é equivalente a 22% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS para o sódio. Considera-se que Zavicefta tem um elevado teor de sódio.

Tal deve ser tido em consideração quando se administra Zavicefta a doentes que estão a fazer uma dieta com controlo de sódio.

Zavicefta pode ser diluído com soluções contendo sódio (ver secção 6.6) e isto deve ser levado em consideração em relação à quantidade total de sódio de todas as fontes que será administrada ao doente.

População pediátrica

Existe um risco potencial de sobredosagem, especialmente para doentes pediátricos com idade entre os 3 meses e menos de 12 meses. Deve ter-se precaução ao calcular o volume de administração da dose (ver secções 4.9 e 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

In vitro, o avibactam é um substrato dos transportadores OAT1 e OAT3 (transportadores de aniões orgânicos), o que pode contribuir para a captação ativa do avibactam a partir do sangue e, deste modo, afetar a sua excreção. A probenecida (um potente inibidor OAT) inibe esta captação entre 56% a 70% *in vitro* e, por conseguinte, tem o potencial de alterar a eliminação do avibactam. Uma vez que não foi realizado um estudo de interação clínica do avibactam e da probenecida, a administração concomitante do avibactam com probenecida não é recomendada.

In vitro o avibactam não mostrou inibição significativa das enzimas do citocromo P450. *In vitro* em concentrações clinicamente relevantes, o avibactam e a ceftazidima não mostraram indução do citocromo P450. No intervalo de exposição clinicamente relevante, o avibactam e a ceftazidima não inibem os principais transportadores renais ou hepáticos, portanto, o potencial de interação através destes mecanismos é considerado baixo.

Os dados clínicos demonstraram que não existe interação entre a ceftazidima e o avibactam, e entre ceftazidima/avibactam e o metronidazol.

Outros tipos de interação

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex. furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal (ver secção 4.4).

In vitro o cloranfenicol é antagonista da ceftazidima e de outras cefalosporinas. A relevância clínica deste facto é desconhecida, mas devido à possibilidade do antagonismo *in vivo*, esta associação de fármacos deve ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos em animais com a ceftazidima não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto.

Estudos em animais com o avibactam revelaram toxicidade reprodutiva sem evidência de efeitos teratogênicos (ver secção 5.3).

A ceftazidima/avibactam deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco possível.

Amamentação

A ceftazidima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Desconhece-se se o avibactam é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ceftazidima/avibactam, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de ceftazidima/avibactam na fertilidade em humanos. Não existem dados disponíveis de estudos em animais com a ceftazidima. Os estudos em animais com o avibactam não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Após a administração de Zavicefta podem ocorrer efeitos indesejáveis (por ex. tonturas), que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em sete ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3, 2.024 adultos foram tratados com Zavicefta. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com Zavicefta foram teste de *Coombs* direto positivo, náuseas e diarreia. A intensidade das náuseas e diarreia foi geralmente ligeira ou moderada.

Lista tabelada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas com ceftazidima em monoterapia e/ou identificadas durante os ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3 com Zavicefta. As reações adversas são classificadas segundo as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As categorias de frequência são derivadas de reações adversas e/ou alterações laboratoriais potencialmente significativas clinicamente, e estão definidas de acordo com as seguintes convenções:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 6. Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Candidíase (incluindo Candidíase vulvovaginal e Candidíase oral)	Colite por <i>Clostridioides difficile</i> Colite pseudomembranosa		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Teste de <i>Coombs</i> direto positivo	Eosinofilia Trombocitose Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitose		Agranulocitose Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário					Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias Tonturas	Parestesia		
Afeções hepatobiliares		Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada Gamaglutamil transferase aumentada Lactato desidrogenase no sangue aumentada			Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção maculo-papular Urticária Prurido			Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> Eritema multiforme Angioedema Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecido
					Sistémicos (DRESS)
Doenças renais e urinárias			Creatinina no sangue aumentada Ureia no sangue aumentada Insuficiência renal aguda	Nefrite tubulointersticial	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Trombose no local de perfusão Flebite no local de perfusão Pirexia			

População pediátrica

A avaliação da segurança em doentes pediátricos baseia-se nos dados da segurança de dois ensaios, nos quais 61 doentes com IcIA (com idade entre os 3 anos e menos de 18 anos) e 67 doentes com IcVU (com idades entre os 3 meses e menos de 18 anos) receberam Zavicefta. Globalmente, o perfil de segurança destes 128 doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta com IcIA e IcVU.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com ceftazidima/avibactam pode causar sequelas neurológicas incluindo encefalopatia, convulsões e coma, devido ao componente ceftazidima.

Os níveis séricos da ceftazidima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, foi removida 55% da dose do avibactam.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, outros antibacterianos beta-lactâmicos, cefalosporinas de terceira geração, código ATC: J01DD52

Mecanismo de ação

A ceftazidima inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana, ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PLPs), o que leva à lise e morte celular bacteriana. O avibactam é um inibidor das beta-lactamases, não beta-lactâmico, que atua pela formação de uma ligação covalente com a enzima que é estável à hidrólise. Inibe tanto as beta-lactamases da classe A e classe C de *Ambler*, bem como algumas enzimas da classe D, incluindo beta-lactamases de espectro alargado (BLEAs), carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D.

Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente a ceftazidima/avibactam incluem PLPs mutantes ou adquiridas, redução da permeabilidade externa da membrana a qualquer um dos compostos, efluxo ativo de qualquer um dos compostos, e enzimas beta-lactamases refratárias à inibição pelo avibactam e capazes de hidrolisar a ceftazidima.

Atividade antibacteriana em associação com outros agentes antibacterianos

Em estudos de associação de fármacos *in vitro* não foi demonstrado sinergismo ou antagonismo entre ceftazidima/avibactam e metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolida, colistina e tigeciclina.

Limites dos testes de sensibilidade

Os limites da Concentração Inibitória Mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação da Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para ceftazidima/avibactam são os seguintes:

Organismos	Sensibilidade	Resistência
<i>Enterobacteriales</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da ceftazidima contra patógenos específicos tem mostrado ser o que melhor se correlaciona com a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração inibitória mínima de ceftazidima/avibactam ao longo do intervalo de dose

(%fT > CIM de ceftazidima/avibactam). Para o avibactam o índice da relação farmacocinética (FC)/farmacodinâmica (FD) é a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração limiar ao longo do intervalo de dose (%fT > C_T).

Eficácia clínica contra patógenos específicos

Em estudos clínicos *in vitro* foi demonstrada a eficácia contra os seguintes patógenos, que foram sensíveis a ceftazidima/avibactam.

Infeções complicadas intra-abdominais

Micro-organismos Gram-negativos

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

Infeções complicadas das vias urinárias

Micro-organismos Gram-negativos

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

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

Micro-organismos Gram-negativos

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

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os patógenos seguintes, que são relevantes para as indicações aprovadas, apesar de estudos *in vitro* sugerirem que estes possam ser sensíveis a ceftazidima/avibactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Micro-organismos Gram-negativos

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

Dados *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são sensíveis a ceftazidima/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensível à meticilina e resistente à meticilina)
- Anaeróbios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

População pediátrica

Zavicefta foi avaliado em doentes pediátricos com idade entre os 3 meses e < 18 anos em dois estudos clínicos de Fase 2, de comparação, aleatorizados, em ocultação simples, um em doentes com IcIA e um em doentes com IcVU. O objetivo principal de ambos os estudos era avaliar a segurança e a tolerabilidade de ceftazidima/avibactam (+/- metronidazol). Os objetivos secundários incluíam a avaliação da farmacocinética e da eficácia; a eficácia era um endpoint descritivo em ambos os estudos. A taxa de cura clínica na TOC (ITT) foi de 91,8% (56/61) com Zavicefta em comparação a 95,5% (21/22) com meropenem em doentes pediátricos com IcIA. A taxa de erradicação microbiológica na TOC (micro ITT) foi de 79,6% (43/54) com Zavicefta em comparação a 60,9% (14/23) com cefepima em doentes pediátricos com IcVU.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com Zavicefta em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de IcIA, IcVU, pneumonia e infeções por bactérias Gram-negativo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A ligação às proteínas humanas, tanto de ceftazidima como de avibactam, é aproximadamente 10% e 8%, respetivamente. Os volumes de distribuição no estado estacionário de ceftazidima e avibactam, em adultos saudáveis após doses múltiplas de 2g/0,5 g de ceftazidima/avibactam por perfusão, durante 2 horas, a cada 8 horas foram cerca de 17 l e 22 l, respetivamente. Tanto a ceftazidima como o avibactam penetram no fluido de revestimento epitelial (FRE) brônquico humano, na mesma extensão, com concentrações de cerca de 30% das existentes no plasma. Os perfis de tempo de concentração são semelhantes para FRE e plasma.

A penetração de ceftazidima na barreira hematoencefálica intacta é baixa. Concentrações de ceftazidima de 4 a 20 mg/l ou mais são alcançadas no líquido cefaloraquidiano (LCR) quando as meninges estão inflamadas. A penetração de avibactam na barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada; no entanto, em coelhos com meninges inflamadas, as exposições ao LCR de ceftazidima e avibactam foram de 43% e 38% da AUC plasmática, respetivamente. A ceftazidima atravessa rapidamente a placenta, e é excretada no leite materno.

Biotransformação

A ceftazidima não é metabolizada. Não foi observada metabolização do avibactam em preparações de fígado humano (microsomas e hepatócitos). Após doseamento com [¹⁴C]-avibactam, o principal componente relacionado com o fármaco no plasma humano e urina foi avibactam inalterado.

Eliminação

A semivida terminal ($t_{1/2}$) de ceftazidima e avibactam é de aproximadamente 2 h após administração intravenosa. A ceftazidima é excretada inalterada na urina por filtração glomerular; aproximadamente 80-90% da dose é recuperada na urina em 24 h. O avibactam é excretado inalterado na urina com uma depuração renal de aproximadamente 158 ml/min, sugerindo secreção tubular ativa em adição à filtração glomerular. Aproximadamente 97% da dose de avibactam é recuperada na urina, 95% em 12 h. Menos de 1% da ceftazidima é excretada pela via biliar e menos de 0,25% de avibactam é excretado nas fezes.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de ceftazidima e avibactam é aproximadamente linear ao longo do intervalo de dose estudado (0,05 g a 2 g), para uma administração intravenosa única. Em adultos saudáveis com função renal normal não foi observada acumulação apreciável de ceftazidima ou avibactam, após perfusão intravenosa múltipla de 2g/0,5 g de ceftazidima/avibactam administrados a cada 8 horas durante 11 dias.

Populações especiais

Compromisso renal

A eliminação de ceftazidima e avibactam é reduzida em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Os aumentos médios na AUC de avibactam são de 3,8 vezes e 7 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado e grave, ver secção 4.2.

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro a moderado não teve efeito sobre a farmacocinética de ceftazidima em indivíduos, aos quais foram administradas 2 g por via intravenosa, a cada 8 horas, durante 5 dias, desde que a função renal não estivesse comprometida. Não foi estabelecida a farmacocinética de ceftazidima em doentes com compromisso hepático grave. Não foi estudada a farmacocinética de avibactam em doentes com qualquer grau de compromisso hepático.

Como a ceftazidima e o avibactam não parecem sofrer metabolismo hepático significativo, não é expectável que a depuração sistémica de qualquer uma das substâncias ativas seja significativamente alterada pelo compromisso hepático.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Em doentes idosos foi observada clearance reduzida de ceftazidima, principalmente devido ao decréscimo da clearance renal de ceftazidima associado à idade. Em doentes idosos, com idade igual ou superior a 80 anos, a semivida de eliminação média de ceftazidima variou entre 3,5 a 4 horas após bólus intravenoso de doses de 2 g a cada 12 horas.

Após administração intravenosa única de 500 mg de avibactam, através de perfusão IV durante 30 minutos, os idosos apresentaram uma semivida terminal de avibactam mais lenta, o que pode ser atribuído ao decréscimo da clearance renal associado à idade.

População pediátrica

A farmacocinética da ceftazidima e do avibactam foram avaliadas em doentes pediátricos com 3 meses a < 18 anos de idade com suspeita ou confirmação de infeções após uma dose única de 50 mg/kg de ceftazidima e de 12,5 mg/kg de avibactam para doentes com peso < 40 kg ou Zavicefta 2 g/0,5 g (2 gramas de ceftazidima e 0,5 gramas de avibactam) para doentes com peso ≥ 40 kg. As concentrações plasmáticas de ceftazidima e de avibactam foram semelhantes nas quatro coortes etárias do estudo (3 meses a < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos). Os valores de AUC_{0-t} e C_{max} da ceftazidima e do avibactam nas duas coortes de maior faixa etária (doentes pediátricos dos 6 a < 18 anos), que tiveram uma amostragem para farmacocinética mais extensa, foram semelhantes aos observados em indivíduos adultos saudáveis com função renal normal que receberam Zavicefta 2 g/0,5 g. Os dados deste estudo e dos dois estudos pediátricos de Fase 2 em doentes pediátricos com IcIA e IcVU foram agrupados com dados da FC de adultos (Fase 1 a Fase 3) para atualizar o modelo FC populacional, que foi utilizado para efetuar simulações para avaliar o “target attainment” FC/FD. Os resultados destas simulações demonstraram que os regimes de dose recomendados para doentes pediátricos com IcIA, IcVU e PAH/PAV, incluindo ajustes de dose para doentes com compromisso renal, resultam em valores de exposição sistémica e de “target attainment” FC/FD semelhantes aos dos adultos com a dose aprovada de Zavicefta de 2 g/ 0,5 g administrada ao longo de 2 horas, a cada 8 horas.

Existe experiência limitada para a utilização de ceftazidima com avibactam em grupos pediátricos com idade dos 3 meses a < 6 meses. Os regimes posológicos recomendados baseiam-se em

simulações realizados com os modelos FC populacionais finais. As simulações demonstraram que os regimes posológicos recomendados resultam em exposições comparáveis às de outros grupos etários com “target attainment” FC/FD > 90%. Com base nos dados de ensaios clínicos pediátricos concluídos, com os regimes de dose recomendados, não se constataram evidências de subexposição ou sobre-exposição em participantes com 3 meses a < 6 meses de idade.

Além disso, existem dados muito limitados em doentes pediátricos dos 3 meses a < 2 anos de idade com compromisso da função renal (≤ 50 ml/min/1,73 m²), com ausência de dados sobre compromisso renal grave dos ensaios clínicos pediátricos concluídos. Foram utilizados modelos de FC populacional para a ceftazidima e o avibactam para efetuar simulações para doentes com compromisso da função renal.

Género e raça

A farmacocinética de ceftazidima/avibactam não é significativamente afetada pelo género ou raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ceftazidima

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a ceftazidima.

Avibactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o avibactam.

Toxicidade reprodutiva

Foi administrado a coelhos fêmeas grávidas 300 e 1000 mg/kg/dia de avibactam, verificando-se peso fetal médio inferior e atraso na ossificação relacionada com a dose, potencialmente devido à toxicidade materna. Os níveis de exposição plasmática materna e fetal NOAEL (100 mg/kg/dia) indicam margens de segurança moderadas a baixas.

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal ou fertilidade no rato. No rato, após a administração de avibactam durante a gravidez e a lactação, não houve qualquer efeito na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento das crias, no entanto, houve um aumento na incidência da dilatação da pélvis renal e ureteres em menos de 10% das crias com exposição materna superior ou igual a aproximadamente 1,5 vezes a exposição terapêutica humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de sódio (anidro).

6.2 Incompatibilidades

A compatibilidade de Zavicefta com outros medicamentos não foi estabelecida. Zavicefta não deve ser misturado ou adicionado fisicamente a soluções contendo outros medicamentos.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco

3 anos.

Após reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser imediatamente utilizado.

Após diluição

Sacos de perfusão

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 24 horas entre 2°C-8°C, seguida de 12 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deveriam ser superiores a 24 horas entre 2°C-8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

Seringas de perfusão

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada (a partir do momento da punção inicial do frasco para injetáveis) até 6 horas a uma temperatura ambiente de 15°C-25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 6 horas a uma temperatura ambiente de 15°C-25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (Tipo I) de 20 ml fechado com uma rolha de borracha (halobutílica) e selo de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil.

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído com água para injetáveis e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é uma solução amarela pálida e é isenta de partículas.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) é uma associação medicamentosa; cada frasco para injetáveis contém 2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam numa proporção fixa de 4:1. As recomendações de dose baseiam-se apenas no componente ceftazidima.

Devem ser utilizadas técnicas de assepsia padronizadas na preparação e administração da solução. As doses podem ser preparadas num saco de perfusão ou numa seringa de perfusão de tamanho apropriado.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O intervalo de tempo total entre o início da reconstituição e a conclusão da preparação da perfusão intravenosa não deve exceder os 30 minutos.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Instruções para a preparação de doses para adultos e doentes pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 8-40 mg/ml de ceftazidima. **Para os doentes pediátricos com idade entre os 3 meses e os 12 meses** são também fornecidos os passos detalhados para preparar uma concentração de 20 mg/ml (suficiente para a maioria dos casos).

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de ceftazidima)**:
 - a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
 - b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
 - c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução final** para perfusão (a concentração final tem de ser de **8-40 mg/ml de ceftazidima**):
 - a. Saco de perfusão: diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída para um saco de perfusão contendo qualquer um dos seguintes: solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%), solução injetável de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml e glucose a 25 mg/ml (0,45% cloreto de sódio e 2,5% glucose) ou solução de lactato de *Ringer*.
 - b. Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.

Consultar a Tabela 7 a seguir.

Tabela 7. Preparação de doses de Zavicefta para doentes adultos e pediátricos em SACO DE PERFUSÃO ou em SERINGA DE PERFUSÃO

Dose de Zavicefta (ceftazidima) ¹	Volume a ser retirado do frasco para injetáveis reconstituído	Volume final após diluição no saco de perfusão	Volume final após diluição na seringa de perfusão
2 g	Conteúdo total (aproximadamente 12 ml)	50 ml a 250 ml	50 ml
1 g	6,0 ml	25 ml a 125 ml	25 ml a 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml a 93 ml	19 ml a 50 ml
Todas as outras doses	Volume (ml) calculado com base na dose necessária: Dose (mg de cefazidima) ÷ 167,3 mg/ml de cefazidima	O volume (ml) vai variar com base no tamanho do saco de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de cefazidima)	O volume (ml) vai variar com base no tamanho da seringa de perfusão disponível e na concentração final preferida (tem de ser de 8-40 mg/ml de cefazidima)

¹ Baseada apenas no componente cefazidima.

Instruções para a preparação de doses para doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade em SERINGA DE PERFUSÃO:

NOTA: o procedimento seguinte descreve os passos para preparar uma solução para perfusão com uma concentração final de 20 mg/ml de cefazidima (suficiente para a maioria dos casos). Podem ser preparadas concentrações alternativas, mas a sua concentração final tem de estar dentro do intervalo de 8-40 mg/ml de cefazidima.

1. Preparar a **solução reconstituída (167,3 mg/ml de cefazidima)**:
 - a. Inserir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
 - b. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.
 - c. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis **após** o medicamento estar dissolvido para aliviar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do medicamento).
2. Preparar a **solução final** para perfusão com uma concentração final de **20 mg/ml** de cefazidima:
 - a. Diluir ainda mais a solução reconstituída transferindo um volume devidamente calculado de solução reconstituída mais um volume adequado de solvente [solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%)] para uma seringa de perfusão.
 - b. Consultar as Tabela 8, 9 ou 10 a seguir para confirmar os cálculos. Os valores apresentados são aproximados, uma vez que poderá ser necessário arredondar para a marca de graduação mais próxima de uma seringa de tamanho adequado. Tenha em atenção que as tabelas **NÃO** incluem todas as doses calculadas possíveis, mas podem ser utilizadas para calcular o volume aproximado para verificar o cálculo.

Tabela 8. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de cefazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma depuração da creatinina (CLCr) > 50 ml/min/1,73m²

Idade e dose de Zavicefta (mg/kg) ¹	Peso (kg)	Dose (mg de cefazidima)	Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)	Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)
6 meses a	5	250	1,5	11

12 meses 50 mg/kg de ceftazidima	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 meses a < 6 meses 40 mg/kg de ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Baseada apenas no componente ceftazidima.

Tabela 9. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma CLCr de 31 a 50 ml/min/1,73m²

Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)¹	Peso (kg)	Dose (mg de ceftazidima)	Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)	Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)
6 meses a 12 meses 25 mg/kg de ceftazidima	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
3 meses a < 6 meses 20 mg/kg de ceftazidima	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Baseada apenas no componente ceftazidima.

Tabela 10. Preparação de Zavicefta (concentração final de 20 mg/ml de ceftazidima) em doentes pediátricos com 3 a 12 meses de idade com uma CLCr de 16 a 30 ml/min/1,73m²

Idade e dose de Zavicefta (mg/kg)¹	Peso (kg)	Dose (mg de ceftazidima)	Volume de solução reconstituída a ser retirado do frasco para injetáveis (ml)	Volume de solvente a ser adicionado para misturar (ml)
6 meses a 12 meses	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
18,75 mg/kg de ceftazidima	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 meses a < 6 meses 15 mg/kg ceftazidima	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Baseada apenas no componente ceftazidima.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1109/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira renovação: 24 de junho de 2016

Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11 de fevereiro de 2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.