

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zavicefta 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πενταϋδρική κεφταζιντίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο αβιβακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιβακτάμης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 167,3 mg κεφταζιντίμη και 41,8 mg αβιβακτάμη (βλ. παράγραφο 6.6).

Έκδοχο με γνωστή δράση: κάθε φιαλίδιο περιέχει 6,44 mmol νάτριο (περίπου 148 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Κόνις λευκή έως κίτρινη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zavicefta ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

- Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (cIAI)
- Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη (cUTI), συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας
- Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP)

Το Zavicefta ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς, σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συνιστάται το Zavicefta να χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς σε ενήλικους ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας μόνο μετά από συμβουλή γιατρού με κατάλληλη εμπειρία στην αντιμετώπιση λοιμωδών νόσων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) ≥ 51 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 1 Συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης CrCL ≥ 51 ml/min¹

Τύπος λοίμωξης	Δόση των κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
Επιπλεγμένη ΙΑΙ ^{2,3}	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-14 ημέρες
Επιπλεγμένη UTI, συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-10 ημέρες ⁴
Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης VAP ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	7-14 ημέρες
Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας ^{2,3}	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	Καθοδηγούμενη από τη σοβαρότητα της λοίμωξης, το(α) παθογόνο(α) και την κλινική και βακτηριολογική πρόοδο του ασθενούς ⁵

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault

² Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία για αναερόβια παθογόνα που συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης

³ Να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβακτηριακό παράγοντα δραστικό έναντι Gram θετικών παθογόνων όταν είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης

⁴ Η συνολική διάρκεια που δεικνύεται μπορεί να περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση Zavicefta ακολουθούμενη από κατάλληλη από του στόματος θεραπεία

⁵ Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Zavicefta για περισσότερο από 14 ημέρες

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCL ≥ 51 - ≤ 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με εκτιμώμενη CrCL ≤ 50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 2 Συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min¹

Εκτιμώμενη CrCL (ml/min)	Δοσολογικό σχήμα ²	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
31-50	1 g/0,25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
16-30	0,75 g/0,1875 g	Κάθε 12 ώρες	2 ώρες
6-15	0,75 g/0,1875 g	Κάθε 24 ώρες	2 ώρες

Ασθενείς με Νεφροπάθεια
Τελικού Σταδίου (ESRD)
συμπεριλαμβανομένων υπό
αιμοδιύλιση³

0,75 g/0,1875 g

Κάθε 48 ώρες

2 ώρες

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα

³ Η κεφταζινίμη και η αβιβακτάμη απομακρύνονται με αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Η χορήγηση Zavicefta τις ημέρες της αιμοδιύλισης πρέπει να πραγματοποιείται μετά την ολοκλήρωση της αιμοδιύλισης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Zavicefta χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα άνω των 120 λεπτών σε διάλυμα όγκου 100 ml.

Για οδηγίες ανασύστασης και αραίωσης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν την χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στην κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων των κεφαλοσπορινών.

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης (π.χ. πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Είναι πιθανές σοβαρές και περιστασιακά μοιραίες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η θεραπεία με Zavicefta πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα έκτακτης ανάγκης.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να καθοριστεί εάν ο ασθενής έχει ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην κεφταζινίμη ή σε άλλες κεφαλοσπορίνες ή σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν η κεφταζινίμη/αβιβακτάμη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό μη σοβαρής υπερευαισθησίας σε πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες.

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridium difficile*

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridium difficile* έχει αναφερθεί με την κεφταζινίμη/αβιβακτάμη, με βαρύτητα που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Αυτή η διάγνωση πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση του Zavicefta (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Zavicefta και η χορήγηση ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κεφταζιντίμη και η αβιβακτάμη απομακρύνονται μέσω των νεφρών, ως εκ τούτου, η δόση πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιστασιακά, έχουν αναφερθεί με την κεφταζιντίμη νευρολογικά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένων τρόμου, μυόκλωνου, status epilepticus χωρίς σπασμούς, σπασμών, εγκεφαλοπάθειας και κώματος, όταν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η δόση δεν έχει μειωθεί.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται στενή παρακολούθηση της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης. Σε ορισμένους ασθενείς, ειδικά στην αρχή της θεραπείας της λοίμωξής τους, η κάθαρση της κρεατινίνης που υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού μπορεί να αλλάξει γρήγορα.

Νεφροτοξικότητα

Ταυτόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών και νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αμινογλυκοσίδες ή ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδα), μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την νεφρική λειτουργία.

Ορομετατροπή στην άμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (δοκιμασία DAGT ή Coombs) και ενδεχόμενος κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας

Η χρήση κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη θετικής άμεσης δοκιμασίας αντισφαιρίνης (DAGT ή δοκιμασία Coombs), γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει την διασταύρωση του αίματος και/ή να προκαλέσει ανοσολογική αιμολυτική αναιμία επαγόμενη από το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Ενώ η συχνότητα ορομετατροπής στην DAGT σε ασθενείς που έλαβαν Zavicefta ήταν πολύ συχνή στις κλινικές μελέτες (το εκτιμώμενο εύρος ορομετατροπής σε μελέτες Φάσης 3 ήταν 3,2% έως 20,8% σε ασθενείς με αρνητική δοκιμασία Coombs κατά την έναρξη και τουλάχιστον σε μία επαναληπτική δοκιμασία), δεν υπήρξαν ενδείξεις αιμόλυσης σε ασθενείς που ανέπτυξαν θετική DAGT κατά τη θεραπεία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμολυτικής αναιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με Zavicefta. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Zavicefta πρέπει να εξεταστούν για την πιθανότητα αυτή.

Περιορισμός των κλινικών δεδομένων

Μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Zavicefta έχουν πραγματοποιηθεί σε cIAI, cUTI και HAP (συμπεριλαμβανομένης VAP).

Επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με cIAI, η πιο συχνή διάγνωση (περίπου 42%) ήταν διάτρηση της σκωληκοειδούς απόφυσης ή περισκωληκοειδικό απόστημα. Περίπου το 87% των ασθενών είχαν βαθμολογία APACHE II ≤ 10 και το 4,0% είχε βακτηριαιμία κατά την έναρξη. Θάνατος επήλθε στο 2,1% (18/857) των ασθενών που έλαβαν Zavicefta και μετρονιδαζόλη και στο 1,4% (12/863) των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη.

Μεταξύ μιας υποομάδας ασθενών με τιμή έναρξης κάθαρσης κρεατινίνης CrCL 30 έως 50 ml/min, θάνατος επήλθε στο 16,7% (9/54) των ασθενών που έλαβαν Zavicefta και μετρονιδαζόλη και στο 6,8% (4/59) των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη. Ασθενείς με CrCL 30 έως 50 ml/min έλαβαν χαμηλότερη δόση του Zavicefta από την επί του παρόντος συνιστώμενη για ασθενείς σε αυτήν την υποομάδα.

Επιπλεγμένη ουρολοίμωξη

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις (cUTI), 381/1091 (34,9%) των ασθενών εντάχθηκαν στις μελέτες με cUTI χωρίς πυελονεφρίτιδα, ενώ 710 (65,1%) εντάχθηκαν με οξεία πυελονεφρίτιδα (mMITT πληθυσμός). Ένα σύνολο των 81 cUTI ασθενών (7,4%) είχαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη.

Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα
Σε μία μελέτη σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία 280/808 (34,7%) είχαν VAP και 40/808 (5,0%) παρουσίαζαν βακτηριαιμία κατά την έναρξη.

Ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας

Η χρήση της κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβια Gram αρνητικά παθογόνα, που έχουν περιορισμένες επιλογές θεραπείας, βασίζεται στην εμπειρία με κεφταζιντίμη ως μονοθεραπεία και σε αναλύσεις της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής σχέσης με κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εύρος δράσης της κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης

Η κεφταζιντίμη έχει μικρή ή καθόλου δράση έναντι της πλειονότητας των Gram θετικών και αναερόβιων οργανισμών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Πρέπει να χρησιμοποιούνται επιπρόσθετοι αντιβακτηριακοί παράγοντες όταν αυτά τα παθογόνα είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι συμβάλουν στη διαδικασία της λοίμωξης.

Το ανασταλτικό εύρος της αβιβακτάμης περιλαμβάνει πολλά από τα ένζυμα που απενεργοποιούν την κεφταζιντίμη, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών τάξης A και τάξης C κατά Ambler. Η αβιβακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B (μεταλλο-β-λακταμάσες) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά από τα ένζυμα τάξης D (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη ευαίσθητοι οργανισμοί

Παρατεταμένη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση μη ευαίσθητων οργανισμών (π.χ. εντερόκοκκων, μυκήτων), το οποίο μπορεί να απαιτεί διακοπή της θεραπείας ή άλλα κατάλληλα μέτρα.

Παρεμβολές στις εργαστηριακές δοκιμασίες

Η κεφταζιντίμη μπορεί να παρεμβαίνει σε μεθόδους αναγωγής χαλκού (Benedict's, Fehling's, Clinitest) για την ανίχνευση της γλυκοζουρίας που οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η κεφταζιντίμη δεν παρεμβαίνει σε δοκιμασίες για την γλυκοζουρία που βασίζονται σε ένζυμα.

Ελεγχόμενη διαίτα σε νάτριο

Κάθε φιαλίδιο περιέχει συνολικά 6,44 mmol νάτριο (περίπου 148 mg). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται Zavicefta σε ασθενείς που βρίσκονται σε διαίτα ελεγχόμενη σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro, η αβιβακτάμη είναι υπόστρωμα των OAT1 και OAT3 μεταφορέων, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην ενεργή πρόσληψη της αβιβακτάμης από το αίμα και, ως εκ τούτου, να επηρεάσει την απέκκρισή της. Η προβενεσίδη (ισχυρός αναστολέας των OAT) αναστέλλει αυτήν την πρόσληψη κατά 56% έως 70% *in vitro* και, ως εκ τούτου, έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει την απομάκρυνση της αβιβακτάμης. Καθώς δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης της αβιβακτάμης με προβενεσίδη, η συγχορήγηση αβιβακτάμης με προβενεσίδη δε συνιστάται.

Η αβιβακτάμη δεν έδειξε σημαντική αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Η αβιβακτάμη και η κεφταζιντίμη δεν έδειξαν επαγωγή του κυτοχρώματος P450 *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η αβιβακτάμη και η κεφταζιντίμη δεν αναστέλλουν τους κύριους νεφρικούς ή ηπατικούς μεταφορείς σε κλινικά σημαντικό εύρος έκθεσης, ως εκ τούτου, το δυναμικό αλληλεπίδρασης μέσω αυτών των μηχανισμών θεωρείται ότι είναι χαμηλό.

Κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ κεφταζιντίμης και αβιβακτάμης και μεταξύ κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης και μετρονιδαζόλης.

Άλλοι τύποι αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών και νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι αμινογλυκοσίδες ή τα ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδα), μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χλωραμφαινικόλη είναι ανταγωνιστική *in vitro* με την κεφταζιντίμη και άλλες κεφαλοσπορίνες. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη, αλλά λόγω του πιθανού ανταγωνισμού *in vivo* αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες με κεφταζιντίμη σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στην μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες με αβιβακτάμη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα χωρίς στοιχεία τερατογόνου επίδρασης (βλ. παράγραφο 5.3).

Η κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Θηλασμός

Η κεφταζιντίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Είναι άγνωστο εάν η αβιβακτάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος. Πρέπει να ληφθεί απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα υπάρξει διακοπή/αποχή από την θεραπεία με κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης στη γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες με κεφταζιντίμη σε ζώα. Μελέτες με αβιβακτάμη σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν (π.χ. ζάλη), οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μετά από χορήγηση του Zavicefta (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε επτά κλινικές μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3, 2024 ενήλικοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Zavicefta. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε $\geq 5\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με Zavicefta ήταν η θετική άμεση δοκιμασία Coombs, η ναυτία και η διάρροια. Η ναυτία και η διάρροια ήταν συνήθως ήπιας ή μέτριας έντασης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με κεφταζιντίμη ως μονοθεραπεία και/ή έχουν ταυτοποιηθεί κατά τη διάρκεια μελετών Φάσης 2 και Φάσης 3 με Zavicefta. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος. Οι

κατηγορίες συχνότητας προκύπτουν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και/ή τις δυνητικά κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες και ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 3 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση (περιλαμβανομένων Αιδιοκολπικής καντιντίας και Καντιντίας του στόματος)	Κολίτιδα από <i>Clostridium difficile</i> Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θετική άμεση δοκιμασία Coombs	Ηωσινοφιλία Θρομβοκυττάρωση Θρομβοπενία	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Λεμφοκυττάρωση		Ακοκκιοκυτταραιμία Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Ζάλη	Παραίσθησία		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος	Δυσγευσία		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη			Ίκτερος

		Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες Κνίδωση Κνησμός			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση Σύνδρομο Stevens- Johnson Πολύμορφο ερύθημα Αγγειοοίδημα Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα. (DRESS)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ουρία αίματος αυξημένη Οξεία νεφρική βλάβη	Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις την οδού χορήγησης		Θρόμβωση στη θέσης έγχυσης Φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης Πυρεξία			

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλοπάθειας, σπασμών και κόματος, λόγω της κεφταζιντίμης.

Τα επίπεδα της κεφταζιντίμης στον ορό μπορούν να μειωθούν με αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Κατά τη διάρκεια 4-ωρης συνεδρίας αιμοδιύλισης, το 55% της δόσης αβιβακτάμης απομακρύνθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση, κεφταζινίμη, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J01DD52

Μηχανισμός δράσης

Η κεφταζινίμη αναστέλλει τη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου μετά από δέσμευση στις πρωτεΐνες δέσμευσης πενικιλίνης (PBPs), το οποίο οδηγεί σε βακτηριακή λύση και θάνατο. Η αβιβακτάμη είναι ένα μη β-λακταμικό αντιβιοτικό, αναστολέας της β-λακταμάσης που δρα σχηματίζοντας ομοιοπολική ένωση με το ένζυμο, η οποία είναι σταθερή στην υδρόλυση. Αναστέλλει τόσο τις β-λακταμάσες τάξης A κατά Ambler όσο και τις τάξης C, καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών ευρέως φάσματος (ESBLs), των KPC και OXA-48 καρβαπενεμασών και των ενζύμων AmpC. Η αβιβακτάμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα τάξης B (μεταλλο-β-λακταμάσες) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά ένζυμα τάξης D.

Αντοχή

Οι μηχανισμοί βακτηριακής αντοχής που μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσουν την κεφταζινίμη-αβιβακτάμη περιλαμβάνουν μεταλλαγμένες ή επίκτητες PBPs, μειωμένη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης και στα δύο συστατικά, ενεργητική εκροή και των δύο συστατικών και ένζυμα β-λακταμάσης αδρανή στην αναστολή από αβιβακτάμη και ικανά να υδrolύουν την κεφταζινίμη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες

Δεν έχει αποδειχθεί ούτε συνεργική ούτε ανταγωνιστική δράση σε *in vitro* μελέτες συνδυασμού φαρμάκων με κεφταζινίμη/αβιβακτάμη και μετρονιδαζόλη, τομπραμυκίνη, λεβοφλοξασίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη, κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη.

Όρια ευαισθησίας

Τα όρια Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (MIC) που καθιερώθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (EUCAST) για την κεφταζινίμη/αβιβακτάμη είναι ως ακολούθως:

Οργανισμός	Ευαισθησία	Αντοχή
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αντιμικροβιακή δράση της κεφταζινίμης έναντι ειδικών παθογόνων έχειδειχθεί ότι συσχετίζεται καλύτερα με το ποσοστό του χρόνου της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση κεφταζινίμης/αβιβακτάμης κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων (%fT >MIC της κεφταζινίμης/αβιβακτάμης). Για την αβιβακτάμη ο δείκτης PK-PD είναι το ποσοστό χρόνου της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ουδό συγκέντρωσης κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων (%fT >C_T).

Κλινική αποτελεσματικότητα έναντι ειδικών παθογόνων

Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην κεφταζινίμη-αβιβακτάμη *in vitro*.

Επιλεγμένες Ενδοκοιλιακές Λοιμώξεις

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

- *Citrobacter freundii*

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

Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

Δεν έχει αποδειχθεί κλινική αποτελεσματικότητα έναντι των ακόλουθων παθογόνων που σχετίζονται με τις εγκεκριμένες ενδείξεις, αν και μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να είναι ευαίσθητοι στην κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη απουσία επίκτητων μηχανισμών αντοχής.

Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί

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

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ακόλουθα είδη δεν είναι ευαίσθητα στην κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη.

- *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος και ανθεκτικός στην μεθικιλίνη)
- Αναερόβιοι
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zavicefta σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, ουρολοιμώξεων, πνευμονίας και λοιμώξεων που οφείλονται σε Gram αρνητικά βακτήρια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η δέσμευση τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιβακτάμης σε πρωτεΐνες στον άνθρωπο είναι περίπου 10% και 8%, αντίστοιχα. Οι όγκοι κατανομής της κεφταζιντίμης και της αβιβακτάμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες ήταν γύρω στα 22 l και 18 l, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλές δόσεις των 2000 mg/500 mg κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης που εγχύθηκαν για διάστημα 2 ωρών κάθε 8 ώρες. Τόσο η κεφταζιντίμη όσο και η αβιβακτάμη εισχωρούν στο υγρό που επικαλύπτει το βρογχικό επιθήλιο (ELF) στην ίδια έκταση με συγκεντρώσεις περίπου 30% εκείνης στο πλάσμα. Το προφίλ συγκέντρωσης χρόνου είναι παρόμοιο μεταξύ ELF και πλάσματος.

Η διείσδυση της κεφταζιντίμης στον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι πτωχή. Οι συγκεντρώσεις κεφταζιντίμης των 4 έως 20 mg/l ή περισσότερο επιτυγχάνονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό όταν οι μήνιγγες φλεγμαίνονται. Η διείσδυση της αβιβακτάμης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Ωστόσο, σε κουνέλια με φλεγμαίνουσες μήνιγγες, η έκθεση της κεφταζιντίμης και της αβιβακτάμης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν 43% και 38% της AUC πλάσματος, αντίστοιχα. Η κεφταζιντίμη διαπερνά εύκολα τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η κεφταζιντίμη δεν μεταβολίζεται. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός της αβιβακτάμης σε παρασκευάσματα ανθρώπινου ήπατος (μικροσώματα και ηπατοκύτταρα). Αμετάβλητη αβιβακτάμη ήταν το κύριο φαρμακευτικό συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα και στα ούρα μετά από χορήγηση [¹⁴C]-αβιβακτάμης.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιβακτάμης είναι περίπου 2 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η κεφταζιντίμη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μέσω σπειραματικής διήθησης. Περίπου 80-90% της δόσης ανακτάται στα ούρα μέσα σε 24 ώρες. Η αβιβακτάμη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα μέσω νεφρικής κάθαρσης κατά περίπου 158 ml/min, υποδεικνύοντας ενεργή σωληναριακή έκκριση επιπλέον της σπειραματικής διήθησης. Περίπου 97% της δόσης της αβιβακτάμης ανακτάται στα ούρα, το 95% μέσα σε 12 ώρες. Λιγότερο από 1% της κεφταζιντίμης απεκκρίνεται μέσω της χολής και λιγότερο από το 0,25% της αβιβακτάμης απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιβακτάμης είναι σχεδόν γραμμική κατά μήκος του εύρους δόσης που μελετήθηκε (50 mg έως 2000 mg) για άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν παρατηρήθηκε υπολογίσιμη συσσώρευση κεφταζιντίμης ή αβιβακτάμης μετά από πολλαπλή ενδοφλέβια έγχυση των 2000 mg/500 mg κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης που χορηγήθηκε κάθε 8 ώρες για έως και 11 ημέρες σε υγιείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αποβολή της κεφταζιντίμης και της αβιβακτάμης μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι μέσες αυξήσεις στην AUC της αβιβακτάμης είναι 3,8-φορές και 7-φορές σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης σε άτομα στα οποία χορηγήθηκαν 2 g ενδοφλέβια κάθε 8 ώρες για 5 ημέρες, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία δεν ήταν επηρεασμένη. Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης σε ασθενείς με

σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αποδειχθεί. Η φαρμακοκινητική της αβιβακτάμης σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμού ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

Καθώς η κεφταζιντίμη και η αβιβακτάμη δεν φαίνεται να υπόκεινται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό, η συστηματική κάθαρση και των δύο δραστικών ουσιών δεν αναμένεται να μεταβάλλεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)

Μειωμένη κάθαρση της κεφταζιντίμης παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία οφειλόταν κυρίως στην λόγω της ηλικίας μειωμένη νεφρική κάθαρση της κεφταζιντίμης. Η μέση ημίσεια αποβολή της κεφταζιντίμης κυμαινόταν από 3,5 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη ενδοφλέβιας δόσης εφόδου των 2 g κάθε 12 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή άνω.

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση των 500 mg αβιβακτάμης ως 30λεπτης ενδοφλέβιας έγχυσης, οι ηλικιωμένοι είχαν πιο αργό τελικό χρόνο ημιζωής της αβιβακτάμης, γεγονός το οποίο ίσως μπορεί να αποδοθεί στην λόγω της ηλικίας μείωση της νεφρικής κάθαρσης.

Γένος και φυλή

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γένος ή τη φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κεφταζιντίμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα ή γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν πραγματοποιήθηκαν με κεφταζιντίμη.

Αβιβακτάμη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογόνου δράσης δεν πραγματοποιήθηκαν με αβιβακτάμη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε κυοφορούντα κουνέλια που χορηγήθηκε αβιβακτάμη 300 και 1000 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένα δόσοεξαρτώμενο χαμηλότερο μέσο εμβρυικό βάρος και καθυστερημένη οστεοποίηση, ενδεχομένως σχετιζόμενα με τοξικότητα στην μητέρα. Τα επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα σε μητρική και εμβρυική NOAEL (100 mg/kg/ημέρα) δείχνει μέτρια έως χαμηλά περιθώρια ασφάλειας.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυική ανάπτυξη ή στη γονιμότητα. Μετά από χορήγηση αβιβακτάμης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, δεν υπήρξε επίδραση στην επιβίωση, την ανάπτυξη ή εξέλιξη του νεογνού, ωστόσο υπήρξε μια αύξηση στην επίπτωση της διαστολής της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα σε λιγότερο από 10% των νεογνών αρουραίων, με μητρική έκθεση μεγαλύτερη ή ισοδύναμη με περίπου 1,5 φορά της θεραπευτικής έκθεσης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρακικό νάτριο (άνυδρο)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ξηρά σκόνη:

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Το ανασυσταμένο φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μετά την αραίωση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για έως και 24 ώρες στους 2 - 8°C και ακολούθως για έως και 12 ώρες σε όχι μεγαλύτερη θερμοκρασία από 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να είναι φυσιολογικά μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2 - 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml (Τύπου 1) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (αλοβουτυλίου) και σφράγισμα αλουμινίου με καπάκι flip-off.

Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα και το πυκνό διάλυμα που προκύπτει πρέπει στη συνέχεια να αραιώνεται αμέσως πριν τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ελαφρά υποκίτρινο διάλυμα ελεύθερο σωματιδίων.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθεις άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος.

1. Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
2. Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
3. Μην εισάγετε βελόνα εκτόνωσης αερίου έως ότου το προϊόν έχει διαλυθεί. Εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση.
4. Μεταφέρετε αμέσως όλο το περιεχόμενο του διαλύματος που προκύπτει (περίπου 12,0 ml) σε έναν σάκο έγχυσης. Μπορούν να επιτευχθούν μειωμένες δόσεις με μεταφορά κατάλληλου όγκου του διαλύματος που προκύπτει σε σάκο έγχυσης, με βάση το περιεχόμενο κεφταζιντίμης και

αβιβακτάμης των 167,3 mg/ml και 41,8 mg/ml, αντίστοιχα. Μία δόση των 1000 mg/250 mg ή 750 mg/187,5 mg επιτυγχάνεται με κλάσματα των 6,0 ml ή 4,5 ml, αντίστοιχα.

Σημείωση: για να διατηρηθεί η στεριότητα του προϊόντος, είναι σημαντικό η βελόνα εκτόνωσης αερίου να μην εισάγεται μέσω του πώματος του φιαλιδίου πριν να διαλυθεί το προϊόν.

Τα φιαλίδια με σκόνη κεφταζιντίμης/αβιβακτάμης πρέπει να ανασυσταίνονται με 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα, και στη συνέχεια να ανακινούνται μέχρι να διαλυθεί το περιεχόμενο. Ο σάκος έγχυσης μπορεί να περιέχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml και δεξτρόζης 25 mg/ml (0,45% χλωριούχο νάτριο και 2,5% δεξτρόζη) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Για την προετοιμασία της έγχυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σάκος έγχυσης των 100 ml, βάσει των αναγκών του ασθενούς αναφορικά με τον όγκο υγρών. Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για άπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1109/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

24 Ιουνίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ΙΤΑΛΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAVICEFTA 2 g/0,5g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πενταϋδρική κεφταζιντίμη που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο
αβιβακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιβακτάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ανθρακικό νάτριο – βλέπε φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση
Διαλύστε πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1109/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα
κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

κεφταζιντίμη 2 g/αβιβακτάμη 0,5 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zavicefta 2 g/0,5 g κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κεφταζιντίμη/αβιβακτάμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zavicefta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zavicefta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zavicefta
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zavicefta και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Zavicefta

Το Zavicefta είναι ένα αντιβιοτικό φάρμακο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, κεφταζιντίμη και αβιβακτάμη.

- Η κεφταζιντίμη ανήκει στην ομάδα των αντιβιοτικών που καλούνται «κεφαλοσπορίνες». Μπορεί να σκοτώσει πολλούς τύπους βακτηρίων.
- Η αβιβακτάμη είναι ένας «αναστολέας β-λακταμάσης» που βοηθάει την κεφταζιντίμη να σκοτώσει ορισμένα βακτήρια που δεν μπορεί να σκοτώσει από μόνη της.

Ποια είναι η χρήση του Zavicefta

Το Zavicefta χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- λοιμώξεων στο στομάχι και στο έντερο (κοιλιά)
- λοιμώξεων στην ουροδόχο κύστη και στα νεφρά που καλούνται «ουρολοιμώξεις»
- μία λοίμωξη στους πνεύμονες που καλείται «πνευμονία»
- λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, που άλλα αντιβιοτικά ίσως να μην μπορούν να τα σκοτώσουν

Πώς δρα το Zavicefta

Το Zavicefta δρα σκοτώνοντας συγκεκριμένους τύπους βακτηρίων, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta

Μην χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κεφταζιντίμη και αβιβακτάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση αλλεργίας σε άλλα αντιβιοτικά της κατηγορίας των κεφαλοσπορινών

- είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε άλλα αντιβιοτικά που ανήκουν στις ομάδες της πενικιλίνης ή της καρβαπενέμης

Μην χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν:

- είχατε ποτέ οποιαδήποτε αλλεργική αντίδραση (ακόμη και ένα δερματικό εξάνθημα μόνο) σε άλλα αντιβιοτικά που ανήκουν στις ομάδες της πενικιλίνης ή της καρβαπενέμης
- έχετε προβλήματα στα νεφρά - ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει χαμηλότερη δόση ώστε να εξασφαλίσει ότι δε θα λάβετε μεγαλύτερη δόση φαρμάκου. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως σπασμούς (βλ. παράγραφο **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Zavicefta από την κανονική**)

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν πάσχετε από διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Άλλες λοιμώξεις

Υπάρχει μικρή πιθανότητα να εμφανίσετε διαφορετική λοίμωξη που προκαλείται από άλλα βακτήρια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zavicefta. Αυτές περιλαμβάνουν τις άφθες (μυκητιασικές λοιμώξεις του στόματος ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας ότι λαμβάνετε Zavicefta εάν πρόκειται να κάνετε οποιοδήποτε εξετάσεις. Αυτό γιατί μπορεί να πάρετε μη φυσιολογικά αποτελέσματα από μία εξέταση που καλείται «DAGT» ή «Coombs». Αυτή η εξέταση αναζητά αντισώματα, τα οποία μπορεί να δράσουν κατά των ερυθροκυττάρων σας.

Το Zavicefta μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων ούρων για σάκχαρο. Ενημερώστε το άτομο που παίρνει το δείγμα ότι σας έχει χορηγηθεί Zavicefta.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zavicefta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους. Αυτό γιατί δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Άλλα φάρμακα και Zavicefta

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ένα αντιβιοτικό που καλείται χλωραμφαινικόλη
- έναν τύπο αντιβιοτικού που καλείται αμινογλυκοσίδη – όπως γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη
- ένα διουρητικό που καλείται φουροσεμίδη
- ένα φάρμακο για την ουρική αρθρίτιδα που καλείται προβενεσίδη

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Zavicefta εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zavicefta μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Zavicefta περιέχει νάτριο

Για ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενη σε νάτριο, κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 148 mg νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zavicefta

Το Zavicefta θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο.

Πόσο να χρησιμοποιήσετε

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα φιαλίδιο (2 g κεφταζιντίμης και 0,5 g αβιβακτάμης), κάθε 8 ώρες.

Χορηγείται στάγδην μέσα σε φλέβα – αυτό θα πάρει περίπου 2 ώρες.

Ο κύκλος της θεραπείας συνήθως διαρκεί από 5 έως 14 ημέρες, ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Άτομα με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ο γιατρός σας μπορεί να χαμηλώσει τη δόση. Αυτό γιατί το Zavicefta απομακρύνεται από το σώμα σας μέσω των νεφρών.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Zavicefta από την κανονική

Το Zavicefta θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο, επομένως είναι απίθανο να σας χορηγηθεί λανθασμένη δόση. Ωστόσο, εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή νομίζετε ότι σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη ποσότητα Zavicefta, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν λάβετε μεγαλύτερη ποσότητα Zavicefta, μπορεί να έχει επίδραση στον εγκέφαλο και να προκαλέσει σπασμούς ή κώμα.

Εάν παραλείψετε μία δόση Zavicefta

Εάν νομίζετε ότι έχετε παραλείψει μία δόση, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις – τα σημεία περιλαμβάνουν ξαφνικό πρήξιμο των χειλιών σας, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας, σοβαρό εξάνθημα ή άλλες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, δυσκολία στην κατάποση ή στην αναπνοή. Αυτή η αντίδραση μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- διάρροια που συνεχίζει να επιδεινώνεται ή δεν φεύγει, ή κόπρανα που περιέχουν αίμα ή βλέννα – αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ή αφού έχει διακοπεί η θεραπεία με Zavicefta. Εάν αυτό συμβεί, μην πάρετε φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν την κινητικότητα του εντέρου.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα από μία εξέταση που καλείται «DAGT» ή «Coombs». Αυτή η εξέταση αναζητά αντισώματα, τα οποία μπορεί να δράσουν κατά των ερυθροκυττάρων σας. Είναι πιθανό αυτό να προκαλέσει αναιμία (η οποία μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κούραση) και ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών).

Συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του στόματος και του κόλπου
- αλλαγή στον αριθμό ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος (καλούνται «ηωσινόφιλα» και «αιμοπετάλια») που φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- πονοκέφαλος
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετος)
- πόνος στο στομάχι
- διάρροια
- αύξηση στην ποσότητα ορισμένων ενζύμων που παράγονται από το συκώτι σας – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- επηρμένο δερματικό εξάνθημα με φαγούρα («κνίδωση»)
- φαγούρα
- ερυθρότητα, πόνος και πρήξιμο στο σημείο που χορηγήθηκε το Zavicefta στη φλέβα
- πυρετός

Μη συχνές: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- αύξηση στον αριθμό ενός τύπου κυττάρων του αίματος (καλούνται «λεμφοκύτταρα») – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μείωση στον αριθμό ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος (καλούνται «λευκοκύτταρα» και «αιμοπετάλια») – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- κακή γεύση στο στόμα
- μία αύξηση στα επίπεδα ορισμένων τύπων ουσιών στο αίμα σας (καλούνται «κρεατινίνη» και «ουρία»). Αυτές δείχνουν πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Πολύ σπάνιες: (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους)

- πρήξιμο σε μέρος των νεφρών που προκαλεί μείωση της φυσιολογικής λειτουργίας

Μη γνωστές: (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- σημαντική μείωση στον τύπο των λευκοκυττάρων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση λοιμώξεων – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία) – φαίνονται σε εξετάσεις αίματος
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (βλ. **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**, παραπάνω)
- κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος
- ξαφνική έναρξη σοβαρού εξανθήματος ή φουσκάλιασμα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, πιθανόν συνοδευόμενα από υψηλό πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις (μπορεί να υπάρχουν σημεία πιο σοβαρών ιατρικών καταστάσεων όπως τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, συνδρόμου Stevens-Johnson, πολύμορφου ερυθήματος ή μιας κατάστασης γνωστής ως DRESS, Φαρμακευτικό Εξάνθημα με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα)
- πρήξιμο κάτω από το δέρμα, ιδιαίτερα στα χείλια και γύρω από τα μάτια

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zavicefta

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον περιέκτη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zavicefta

- Οι δραστικές ουσίες είναι κεφταζιντίμη και αβιβακτάμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει κεφταζιντίμη πενταϋδρική, που ισοδυναμεί με 2 g κεφταζιντίμης και νατριούχο αβιβακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιβακτάμης.
- Το άλλο συστατικό είναι ανθρακικό νάτριο (άνυδρο).

Εμφάνιση του Zavicefta και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Zavicefta είναι λευκή έως κίτρινη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο. Είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 10 φιαλίδια.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ιρλανδία

Παραγωγός

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος πριν τη συνταγογράφηση.

Πρέπει να ακολουθείται άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του διαλύματος έγχυσης. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Zavicefta πρέπει να ανασυστάται με 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα. Οι οδηγίες για την ανασύσταση του φιαλιδίου Zavicefta συνοψίζονται παρακάτω:

Περιεκτικότητα δοσολογίας κεφταζιντίμη/ αβιβακτάμης (mg)	Προστιθέμενος όγκος αραιωτικού (ml)	Κατά προσέγγιση συγκέντρωση κεφταζιντίμη/ αβιβακτάμης (mg/ml)	Ποσότητα που πρέπει να αναρροφηθεί
2000/500	10	167,3/41,8	Συνολικός όγκος

1. Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
2. Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
3. Μην εισάγετε βελόνα εκτόνωσης αερίου έως ότου το προϊόν έχει διαλυθεί. Εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση.
4. Μεταφέρετε αμέσως όλο το περιεχόμενο του διαλύματος που προκύπτει (περίπου 12,0 ml) σε έναν σάκο έγχυσης. Μπορούν να επιτευχθούν μειωμένες δόσεις με μεταφορά κατάλληλου όγκου του διαλύματος που προκύπτει σε σάκο έγχυσης, με βάση το περιεχόμενο κεφταζιντίμης και αβιβακτάμης των 167,3 mg/ml και 41,8 mg/ml, αντίστοιχα. Μία δόση των 1000 mg/250 mg ή 750 mg/187,5 mg επιτυγχάνεται με κλάσματα των 6,0 ml ή 4,5 ml, αντίστοιχα.

Σημείωση: για να διατηρηθεί η σταθερότητα του προϊόντος, είναι σημαντικό η βελόνα εκτόνωσης αερίου να μην εισάγεται μέσω του πώματος του φιαλιδίου πριν να διαλυθεί το προϊόν.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω ώστε να προκύψει το διάλυμα για έγχυση Zavicefta. Για την προετοιμασία της έγχυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σάκος έγχυσης των 100 ml, βάσει των αναγκών του ασθενούς αναφορικά με τον όγκο υγρών. Τα κατάλληλα αραιωτικά του διαλύματος προς έγχυση περιλαμβάνουν: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml και δεξτρόζης 25 mg/ml (0,45% χλωριούχο νάτριο και 2,5% δεξτρόζη) ή διάλυμα Lactated Ringer's. Το διάλυμα που προκύπτει πρέπει να χορηγείται για διάστημα 120 λεπτών.

Ο χρόνος ανασύστασης είναι λιγότερος από 2 λεπτά. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις για την ανασύσταση και ελέγξτε εάν το περιεχόμενο έχει διαλυθεί εντελώς. Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για υλικά σωματίδια πριν τη χορήγηση.

Το χρώμα του διαλύματος προς έγχυση Zavicefta είναι ανοικτό κίτρινο και ελεύθερο σωματιδίων.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα διαλύματα προς έγχυση Zavicefta είναι σταθερά για διάστημα έως και 12 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου. Εναλλακτικά είναι σταθερά για διάστημα έως και 24 ωρών στο ψυγείο. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο και την τοποθέτηση σε θερμοκρασία δωματίου, το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 12 ωρών. Συνολικά, η σταθερότητα κατά τη χρήση από την ανασύσταση έως τη χορήγηση δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 36 ώρες (24 ώρες στους 2-8°C συν 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου).

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η ανασύσταση και αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η συμβατότητα του Zavicefta με άλλα φάρμακα δεν έχει τεκμηριωθεί. Το Zavicefta δεν πρέπει να αναμιγνύεται με ή να προστίθεται σε διαλύματα που περιέχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.