

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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 αβιμπακτάμη που ισοδυναμεί με 0,5 g αβιμπακτάμης.

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

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το Zavicefta περιέχει περίπου 146 mg νατρίου ανά φιαλίδιο.

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 σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών και άνω για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

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

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συσχέτιση με, ή επί υποψίας συσχέτισης με, οποιαδήποτε από τις παραπάνω λοιμώξεις.

Το Zavicefta ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε αερόβιους Gram αρνητικούς οργανισμούς, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών και άνω 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 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών και άνω με περιορισμένες επιλογές θεραπείας μόνο μετά από συμβουλή γιατρού με κατάλληλη εμπειρία στην αντιμετώπιση λοιμωδών νόσων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Δοσολογία σε ενήλικες με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση για ενήλικες με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση για ενήλικες με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης CrCL > 50 ml/min¹

Τύπος λοίμωξης	Δόση Κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-14 ημέρες
cUTI, συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	5-10 ημέρες ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	7-14 ημέρες
Βακτηραιμία που συσχετίζεται, ή επί υποψίας συσχέτισης με οποιαδήποτε από τις παραπάνω λοιμώξεις	2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι συμβατή με την εστία της λοιμώξης.
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 λοιμώξης, 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.

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m² (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Τύπος λοίμωξης	Ηλικιακή ομάδα	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ⁷	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης	Διάρκεια θεραπείας
cIAI ^{2,3} Ή cUTI συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας ³	6 μηνών έως < 18 ετών	50 mg/kg/12,5 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 2 g/0,5 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	cIAI: 5 – 14 ημέρες cUTI ⁴ : 5 – 14 ημέρες
Ή HAP/VAP ³			Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	HAP/VAP: 7 – 14 ημέρες
Ή Λοιμώξεις που οφείλονται σε αερόβιους Gram-αρνητικούς οργανισμούς, σε ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας (LTO) ^{2,3}	3 μηνών έως < 6 μηνών ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες	LTO: Καθοδηγούμενη από τη βαρύτητα της λοίμωξης, τα παθογόνα και την κλινική και βακτηριολογική εξέλιξη του ασθενούς ⁵

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz.

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 της θεραπείας 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.

⁶ Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Zavicefta σε παιδιατρικούς ασθενείς 3 μηνών έως < 6 μηνών (βλ. παράγραφο 5.2).

⁷ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

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 > 50- ≤ 80 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για ενήλικες με εκτιμώμενη CrCL ≤ 50 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δοσολογία σε ενήλικες με CrCL < 50 ml/min

Πίνακας 3: Συνιστώμενη δόση για ενήλικες με κάθαρση κρεατινίνης¹ ≤ 50 ml/min

Ηλικιακή ομάδα	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,4}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Ενήλικες	31-50	1 g/0,25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Κάθε 12 ώρες	
	6-15		Κάθε 24 ώρες	
	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ³		Κάθε 48 ώρες	

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

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη 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.

⁴ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

Στον πίνακα 4 και στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m² σύμφωνα με τις διάφορες ηλικιακές ομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών με CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Πίνακας 4: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη CrCL¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικιακή ομάδα	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,4}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως < 18 ετών	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 1 g/0,25 g	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg έως και τη μέγιστη δόση των 0,75 g/0,1875 g	Κάθε 12 ώρες	
	6-15		Κάθε 24 ώρες	
	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου συμπεριλαμβανομένης της αιμοδιύλισης ³		Κάθε 48 ώρες	

¹ Η CrCL εκτιμάται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz.

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη 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.

⁴ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 2 ετών με CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Πίνακας 5: Συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικιακή ομάδα	Εκτιμώμενη CrCL (ml/min/1,73 m ²)	Δόση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης ^{2,3}	Συχνότητα	Χρόνος έγχυσης
3 έως <6 μηνών	31 έως 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	2 ώρες
6 μηνών έως <2 ετών		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Κάθε 8 ώρες	
3 έως <6 μηνών	16 έως 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Κάθε 12 ώρες	
6 μηνών έως <2 ετών		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Κάθε 12 ώρες	

¹ Υπολογίζεται με τη χρήση της παρακλίνιας εξίσωσης Schwartz

² Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται σε φαρμακοκινητικά μοντέλα (βλ. παράγραφο 5.2).

³ Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ένα προϊόν συνδυασμού, σε σταθερή αναλογία 4:1 και οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο (βλ. παράγραφο 6.6).

Οι πληροφορίες που υπάρχουν είναι ανεπαρκείς για να γίνει σύσταση για το δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς < 2 ετών που έχουν CrCL < 16 ml/min/1,73 m².

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zavicefta σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <3 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Zavicefta χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα άνω των 120 λεπτών σε κατάλληλο διάλυμα όγκου (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη 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 κεφταζιντίμη ή σε άλλες κεφαλοσπορίνες ή σε οποιοδήποτε άλλο αντιμικροβιακό παράγοντα τύπου β-λακτάμης. Πρέπει να δίνεται προσοχή εάν η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό μη σοβαρής υπερευαισθησίας σε πενικιλίνες, μονοβακτάμες ή καρβαπενέμες.

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridioides difficile*

Διάρροια συσχετιζόμενη με το *Clostridioides difficile* έχει αναφερθεί με την κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, 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 *Clostridioides difficile*. Δεν πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον περισταλτισμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη 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 κόματος, όταν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η δόση δεν έχει μειωθεί.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται στενή παρακολούθηση της εκτιμώμενης κήθαρσης κρεατινίνης. Σε ορισμένους ασθενείς, ειδικά στην αρχή της θεραπείας της λοίμωξής τους, η κήθαρση 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 κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμης 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 ενήλικες

Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με cIAI, η πιο συχνή διάγνωση (περίπου 42%) ήταν διάτρηση της σκληροκοειδούς απόφυσης ή περισκληροκοειδικό απόστημα. Περίπου το 87% των ασθενών είχαν βαθμολογία APACHE II \leq 10 και το 4% είχε βακτηριαμία 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 ενήλικες

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 βακτηριαμία κατά την έναρξη.

Νοσοκομειακή πνευμονία (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα) σε ενήλικες

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία 280/808 (34,7%) είχαν VAP και 40/808 (5%) παρουσίαζαν βακτηριαμία κατά την έναρξη.

Ασθενείς με περιορισμένες επιλογές θεραπείας

Η χρήση της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης 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/αβιμπακτάμη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εύρος δράσης της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης

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 αβιμπακτάμης περιλαμβάνει πολλά από τα ένζυμα που απενεργοποιούν την κεφταζιντίμη, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών τάξης A και τάξης C κατά Ambler. Η αβιμπακτάμη 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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 146 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 7,3% της μέγιστης από τον ΠΟΥ συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος ισοδυναμεί με το 22% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που συνιστά ο ΠΟΥ. Το Zavicefta θεωρείται ότι έχει υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται Zavicefta σε ασθενείς που βρίσκονται σε διαίτα ελεγχόμενη σε νάτριο.

Το Zavicefta μπορεί να αραιωθεί με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ποσότητα νατρίου από κάθε πηγή που θα χορηγηθεί στον ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος υπερδοσολογίας, ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 έως κάτω των 12 μηνών. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά τον υπολογισμό του όγκου χορήγησης της δόσης (βλ. παραγράφους 4.9 και 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro, η αβιμπακτάμη είναι υπόστρωμα των OAT1 και OAT3 μεταφορέων, το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην ενεργή πρόσληψη της αβιμπακτάμης 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 αποβολή της αβιμπακτάμης. Καθώς δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης της αβιμπακτάμης με προβενεσίδη, η συγχορήγηση αβιμπακτάμης με προβενεσίδη δε συνιστάται.

Η αβιμπακτάμη δεν έδειξε σημαντική αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Η αβιμπακτάμη και η κεφταζιντίμη δεν έδειξαν επαγωγή του κυτοχρώματος P450 *in vitro* σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η αβιμπακτάμη 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 αβιμπακτάμης και μεταξύ κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης και μετρονιδαζόλης.

Άλλοι τύποι αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κεφαλοσπορινών και νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι αμινογλυκοσίδες ή τα ισχυρά διουρητικά (π.χ. φουροσεμίδη), 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 αβιμπακτάμη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα χωρίς στοιχεία τερατογόνου επίδρασης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 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. Δεν είναι γνωστό εάν η αβιμπακτάμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες 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 ενήλικες 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 ήπιες 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 6: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών κατά κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Καντιντίαση (περιλαμβανομένων Αιδοιοκολπικής καντιντίας και Καντιντίας του στόματος)	Κολίτιδα από Clostridioides difficile 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	Παραισθησία		
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 Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη			Ίκτερος
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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
					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 της οδού χορήγησης		Θρόμβωση στη θέση έγχυσης Φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης Πυρεξία			

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από δύο δοκιμές στις οποίες 61 ασθενείς με cIAI, (ηλικίας από 3 ετών έως κάτω των 18 ετών) και 67 ασθενείς με cUTI (ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών), έλαβαν Zavicefta. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους 128 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό ενηλίκων με cIAI και cUTI.

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:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλοπάθειας, σπασμών και κώματος, 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 αβιμπακτάμης απομακρύνθηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση, άλλοι αντιβακτηριακοί παράγοντες της κατηγορίας των βήτα-λακταμών, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, κωδικός ATC: J01DD52

Μηχανισμός δράσης

Η κεφταζιντίμη 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 αβιμπακτάμη 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 αβιμπακτάμη 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 κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη 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 αβιμπακτάμη και ικανά να υδρολύουν την κεφταζιντίμη.

Αντιβακτηριακή δράση σε συνδυασμό με άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες

Δεν έχει αποδειχθεί ούτε συνεργική ούτε ανταγωνιστική δράση σε *in vitro* μελέτες συνδυασμού φαρμάκων με κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη 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 κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη είναι ως ακολούθως:

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

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αντιμικροβιακή δράση της κεφταζιντίμης έναντι ειδικών παθογόνων έχειδειχθεί ότι συσχετίζεται καλύτερα με το ποσοστό του χρόνου της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης κατά το διάστημα μεταξύ των δόσεων (%fT >MIC της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης). Για την αβιμπακτάμη 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 κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη *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/αβιμπακτάμη 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/αβιμπακτάμη.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Zavicefta έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 18 ετών σε δύο μονά τυφλές, τυχαιοποιημένες, συγκριτικές κλινικές μελέτες φάσης 2, μία σε ασθενείς με cIAI και μία σε ασθενείς με cUTI. Ο κύριος σκοπός κάθε μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της κεφταζιντίμης-αβιμπακτάμης (+/- μετρονιδαζόλη). Οι δευτερεύοντες σκοποί περιλάμβαναν την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας. Η αποτελεσματικότητα ήταν ένα περιγραφικό καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες. Το ποσοστό κλινικής ίασης κατά τον έλεγχο της ίασης (test of cure, TOC) [με πρόθεση θεραπείας (ITT, Intent-to-treat)] ήταν 91,8% (56/61) για το Zavicefta συγκριτικά με 95,5% (21/22) για τη μεροπενέμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με cIAI. Το ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης κατά τον TOC (μικρο-ITT) ήταν 79,6% (43/54) για το Zavicefta συγκριτικά με 60,9% (14/23) για την κεφταζιντίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με cUTI.

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 στη θεραπεία cIAI, cUTI, 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 αβιμπακτάμης σε πρωτεΐνες στον άνθρωπο είναι περίπου 10% και 8%, αντίστοιχα. Οι όγκοι κατανομής της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες ήταν γύρω στα 17 l και 22 l, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλές δόσεις των 2 g/0,5 g κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης που εγχύθηκαν για διάστημα 2 ωρών κάθε 8 ώρες. Τόσο η κεφταζιντίμη όσο και η αβιμπακτάμη 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 φλεγμαίνουν. Η διείσδυση της αβιμπακτάμης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Ωστόσο, σε κουνέλια με φλεγμαίνουσες μήνιγγες, η έκθεση της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης 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 αβιμπακτάμης σε παρασκευάσματα ανθρώπινου ήπατος (μικροσώματα και ηπατοκύτταρα). Αμετάβλητη αβιμπακτάμη ήταν το κύριο φαρμακευτικό συστατικό στο ανθρώπινο πλάσμα και στα ούρα μετά από χορήγηση [¹⁴C]-αβιμπακτάμης.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιμπακτάμης 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 αβιμπακτάμη 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 αβιμπακτάμης 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 αβιμπακτάμης απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική τόσο της κεφταζιντίμης όσο και της αβιμπακτάμης είναι σχεδόν γραμμική κατά μήκος του εύρους δόσης που μελετήθηκε (0,05 g έως 2 g) για άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν παρατηρήθηκε υπολογίσιμη συσσώρευση κεφταζιντίμης ή αβιμπακτάμης μετά από πολλαπλή ενδοφλέβια έγχυση των 2 g/0,5 g κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης 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 αβιμπακτάμης μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι μέσες αυξήσεις στην AUC της αβιμπακτάμης 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 αβιμπακτάμης σε ασθενείς με οποιουδήποτε βαθμού ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

Καθώς η κεφταζιντίμη και η αβιμπακτάμη 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 αβιμπακτάμης ως 30λεπτης ενδοφλέβιας έγχυσης, οι ηλικιωμένοι είχαν πιο αργό τελικό χρόνο ημιζωής της αβιμπακτάμης, γεγονός το οποίο ίσως μπορεί να αποδοθεί στην λόγω της ηλικίας μείωση της νεφρικής κάθαρσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς από 3 μηνών έως < 18 ετών με πιθανολογούμενες ή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις μετά από εφάπαξ δόση κεφταζιντίμης 50 mg/kg και αβιμπακτάμης 12,5 mg/kg για ασθενείς βάρους < 40 kg ή Zavicefta 2 g/0,5 g (κεφταζιντίμη 2 γραμμάρια και αβιμπακτάμη 0,5 γραμμάρια) για ασθενείς βάρους ≥ 40 kg. Οι συγκεντρώσεις της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες στις τέσσερις ηλικιακές κοόρτες στη μελέτη (3 μηνών έως < 2 ετών, 2 έως < 6 ετών, 6 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών). Οι τιμές των AUC_{0-t} και C_{max} της κεφταζιντίμης και της αβιμπακτάμης στις δύο μεγαλύτερες ηλικιακά κοόρτες (παιδιατρικοί ασθενείς από 6 έως < 18 ετών), στις οποίες έγινε πιο εκτεταμένη φαρμακοκινητική δειγματοληψία, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς ενήλικους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που έλαβαν Zavicefta 2 g/0,5 g. Τα δεδομένα από αυτήν τη μελέτη και τις δύο παιδιατρικές μελέτες φάσης 2 σε ασθενείς με cIAI και cUTI συνενώθηκαν με τα PK δεδομένα από ενήλικες (Φάσης 1 έως φάσης 3) για την επικαιροποίηση του πληθυσμιακού PK μοντέλου, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στη διεξαγωγή προσομοιώσεων για την αξιολόγηση της επίτευξης του PK/PD στόχου. Τα αποτελέσματα από αυτές τις προσομοιώσεις κατέδειξαν ότι τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για παιδιατρικούς ασθενείς με cIAI, cUTI και HAP/VAP, συμπεριλαμβανομένων των προσαρμογών της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, προκαλούν συστηματική έκθεση και τιμές επίτευξης PK/PD στόχου που είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων στην εγκεκριμένη δόση Zavicefta των 2 g/0,5 g χορηγούμενων σε διάστημα 2 ωρών, κάθε 8 ώρες.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της κεφταζιντίμης σε συνδυασμό με αβιμπακτάμη σε παιδιατρικές ομάδες 3 μηνών έως < 6 μηνών. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα βασίζονται σε προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των τελικών πληθυσμιακών PK μοντέλων. Οι προσομοιώσεις κατέδειξαν ότι τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα προκαλούν συγκρίσιμες εκθέσεις με αυτές άλλων ηλικιακών ομάδων, με επίτευξη PK/PD στόχου > 90%. Με βάση τα δεδομένα από τις ολοκληρωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα, δεν υπήρχαν αποδείξεις υπερ- ή υπό-έκθεσης στους συμμετέχοντες ηλικίας 3 μηνών έως < 6 μηνών.

Επιπλέον, υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 2 ετών με νεφρική δυσλειτουργία (CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²), ενώ δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής από τις ολοκληρωμένες παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Τα πληθυσμιακά PK μοντέλα για την κεφταζιντίμη και την αβιμπακτάμη χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή προσομοιώσεων για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Γένος και φυλή

Η φαρμακοκινητική της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης 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.

Αβιμπακτάμη

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 αβιμπακτάμη.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε κυοφορούντα κουνέλια που χορηγήθηκε αβιμπακτάμη 300 και 1000 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένα δοσοεξαρτώμενο 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 αβιμπακτάμης 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

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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται 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:

Σάκοι έγχυσης

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 (συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 12 ώρες στους 2 - 8°C και ακολούθως για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Εάν το ενδοφλέβιο διάλυμα παρασκευαστεί με τα αραιωτικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 (συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml έως 40 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

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

Σύριγγες έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί (από το αρχικό τρύπημα του φιαλιδίου) για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιήθηκαν σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

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.

Το Zavicefta (κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη) είναι ένα προϊόν συνδυασμού. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 g κεφταζιντίμης και 0,5 g αβιμπακτάμης, σε σταθερή αναλογία 4:1. Οι δοσολογικές συστάσεις βασίζονται στο συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται συνήθεις άσηπτες τεχνικές για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος. Οι δόσεις είναι δυνατόν να παρασκευάζονται σε σάκο έγχυσης ή σύριγγα έγχυσης κατάλληλου μεγέθους.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για υλικά σωματίδια πριν από τη χορήγηση.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για εφάπαξ χρήση.

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

Το συνολικό μεσοδιάστημα μεταξύ της έναρξης της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της προετοιμασίας της ενδοφλέβιας έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

Οδηγίες για την προετοιμασία των δόσεων ενηλίκων και των παιδιατρικών δόσεων σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης. Όλοι οι υπολογισμοί θα πρέπει να ολοκληρώνονται πριν από την έναρξη αυτών των βημάτων. **Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών**, παρέχονται επίσης λεπτομερή βήματα για την προετοιμασία συγκέντρωσης 20 mg/ml (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια).

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πάματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
 - γ) Εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πάματος του φιαλιδίου **μετά** τη διάλυση του προϊόντος για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στείριότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση (η τελική συγκέντρωση πρέπει να είναι **8-40 mg/ml** κεφταζιντίμης):
 - α) Σάκος έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%) ή διάλυμα Lactated Ringer's.
 - β) Σύριγγα έγχυσης: Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.

Ανατρέξτε στον πίνακα 7 παρακάτω.

Πίνακας 7: Προετοιμασία του Zavicefta για δόσεις ενηλίκων και παιδιατρικές δόσεις σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ

Δόση Zavicefta (κεφταζιντίμη) ¹	Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί από το ανασυσταθέν φιαλίδιο	Τελικός όγκος μετά την αραιώση σε σάκο έγχυσης ²	Τελικός όγκος σε σύριγγα έγχυσης
2 g	Όλο το περιεχόμενο (περίπου 12 ml)	50 έως 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 έως 125 ml	25 έως 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 έως 93 ml	19 έως 50 ml
Όλες οι άλλες δόσεις	Ο όγκος (ml) υπολογίζεται με βάση τη δόση που απαιτείται: Δόση (mg κεφταζιντίμης) ÷ 167,3 mg/ml κεφταζιντίμης	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους του σάκου έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση	Ο όγκος (ml) θα διαφέρει ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του μεγέθους της σύριγγας έγχυσης και την προτιμώμενη τελική συγκέντρωση

Πίνακας 7: Προετοιμασία του Zavicefta για δόσεις ενηλίκων και παιδιατρικές δόσεις σε ΣΑΚΟ ΕΓΧΥΣΗΣ ή σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ

Δόση Zavicefta (κεφταζιντίμη) ¹	Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί από το ανασυσταθέν φιαλίδιο	Τελικός όγκος μετά την αραιώση σε σάκο έγχυσης ²	Τελικός όγκος σε σύριγγα έγχυσης
		(πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)	(πρέπει να είναι 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης)

¹ Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

² Αραιώστε έως τελική συγκέντρωση κεφταζιντίμης 8 mg/ml για σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 12 ώρες στους 2 - 8°C, ακολουθούμενη από έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C (δηλαδή αραιώστε δόση κεφταζιντίμης 2 g σε 250 ml, δόση κεφταζιντίμης 1 g σε 125 ml, δόση κεφταζιντίμης 0,75 g σε 93 ml κ.λπ.). Όλες οι άλλες συγκεντρώσεις κεφταζιντίμης (> 8 mg/ml έως 40 mg/ml) έχουν σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 4 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.

Προετοιμασία του Zavicefta για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών σε ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΓΧΥΣΗΣ:

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η παρακάτω διαδικασία περιγράφει τα βήματα για την προετοιμασία διαλύματος έγχυσης με τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης (επαρκής για τα περισσότερα σενάρια). Είναι δυνατόν να προετοιμαστούν εναλλακτικές συγκεντρώσεις, αλλά πρέπει να έχει τελικό εύρος συγκέντρωσης 8-40 mg/ml κεφταζιντίμης.

1. Προετοιμάστε το **ανασυσταθέν διάλυμα (167,3 mg/ml κεφταζιντίμης)**:
 - α) Εισάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσω του πώματος του φιαλιδίου και ενέστε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα.
 - β) Αποσύρετε τη βελόνα και ανακινήστε το φιαλίδιο να προκύψει διαυγές διάλυμα.
 - γ) **Μετά** τη διάλυση του προϊόντος, εισάγετε μία βελόνα εκτόνωσης αερίου μέσω του πώματος του φιαλιδίου για να εκτονώσετε την εσωτερική πίεση (αυτό είναι σημαντικό για να διατηρηθεί η στειρότητα του προϊόντος).
2. Προετοιμάστε το **τελικό διάλυμα** για έγχυση σε τελική συγκέντρωση **20 mg/ml** κεφταζιντίμης:
 - α) Αραιώστε περαιτέρω το ανασυσταθέν διάλυμα μεταφέροντας κατάλληλα υπολογισμένο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε συνδυασμό με επαρκή όγκο αραιωτικού [ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/ml (5%)] σε μια σύριγγα έγχυσης.
 - β) Ανατρέξτε στον πίνακα 8, 9 ή 10 παρακάτω για την επιβεβαίωση των υπολογισμών. Οι τιμές που εμφανίζονται είναι κατά προσέγγιση, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η στρογγυλοποίηση στην πλησιέστερη διαβάθμιση σύριγγας κατάλληλου μεγέθους. Σημειώστε ότι οι πίνακες ΔΕΝ περιλαμβάνουν όλες τις πιθανές υπολογισμένες δόσεις αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κατά προσέγγιση όγκου για την επιβεβαίωση του υπολογισμού.

Πίνακας 8: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
50 mg/kg κεφταζιντίμης	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 μηνών έως < 6 μηνών 40 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πίνακας 9: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 31 έως 50 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 25 mg/kg κεφταζιντίμης	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 μηνών έως < 6 μηνών 20 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

Πίνακας 10: Προετοιμασία του Zavicefta (τελική συγκέντρωση 20 mg/ml κεφταζιντίμης) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 μηνών με CrCL 16 έως 30 ml/min/1,73 m²

Ηλικία και δόση Zavicefta (mg/kg) ¹	Βάρος (kg)	Δόση (mg κεφταζιντίμης)	Όγκος ανασυσταμένου διαλύματος που θα αποσυρθεί από το φιαλίδιο (ml)	Όγκος αραιωτικού που θα προστεθεί για την ανάμιξη (ml)
6 μηνών έως 12 μηνών 18,75 mg/kg κεφταζιντίμης	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 μηνών έως < 6 μηνών 15 mg/kg κεφταζιντίμης	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 Με βάση το συστατικό μέρος της κεφταζιντίμης μόνο.

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουνίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2022

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