



Zavicefta 2 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion
ceftazidime/avibactam

Date : 05/2024. Version : 0.05

Marché de référence : U.E

Tunisie

MENTIONS LEGALES LONGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zavicefta 2 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de la ceftazidime sous forme pentahydratée équivalent à 2 g de ceftazidime et de l'avibactam sous forme sodique équivalent à 0,5 g d'avibactam.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 167,3 mg de ceftazidime et 41,8 mg d'avibactam (voir rubrique 6.6).

Excipient à effet notoire :

Zavicefta contient environ 146 mg de sodium par flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre blanche à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zavicefta est indiqué chez les patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

Traitement des patients adultes présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

Zavicefta est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes, et pédiatriques âgés de 3 mois et plus, pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il est recommandé que Zavicefta soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 mois et plus pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (voir rubrique 4.4).

Posologie

Posologie chez les adultes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des adultes présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée > 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 1 Posologie recommandée chez les adultes présentant une ClCr estimée > 50 ml/min¹

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIAc ^{2,3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVUc dont pyélonéphrites ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours ⁴
PN/ PAVM ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections ci-dessus	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	La durée du traitement doit être adaptée en fonction du site de l'infection.
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées ^{2,3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	Guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient ⁵

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection

³ A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les pathogènes Gram-positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection

⁴ La durée totale mentionnée peut inclure Zavicefta administré par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié

⁵ L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

Posologie chez les patients pédiatriques présentant une clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Le Tableau 2 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour les patients pédiatriques présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée > 50 ml/min/1,73 m² (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau 2 : Posologie recommandée pour les patients pédiatriques présentant une CrCL¹ estimée > 50 ml/min/1.73 m²

Type d'infection	Groupe d'âges	Dose de ceftazidime/avibactam ⁷	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
IIAc ^{2,3} OU IVUc, dont pyélonéphrites ³ OU PN/PAVM ³ OU Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées (OTL) ^{2,3}	6 mois à < 18 ans	50 mg/kg/12,5 mg/kg jusqu'à un maximum de 2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	IIAc : 5 – 14 jours IVUc ⁴ : 5 – 14 jours PN/PAVM : 7 – 14 jours
			Toutes les 8 heures	2 heures	
	3 mois à < 6 mois ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Toutes les 8 heures	2 heures	OTL : guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient ⁵

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Schwartz.

² A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection.

³ A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les pathogènes à Gram positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

⁴ La durée totale de traitement mentionnée peut inclure Zavicefta par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié.

⁵ L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

⁶ L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 6 mois est limitée (voir rubrique 5.2).

⁷ Ceftazidime/avibactam est une association médicamenteuse selon un rapport fixe de 4:1 et les recommandations posologiques sont basées sur celles de la ceftazidime uniquement (voir rubrique 6.6).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée entre > 50 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Le Tableau 3 indique les adaptations posologiques recommandées chez les adultes présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Posologie chez les adultes présentant une ClCr ≤ 50 ml/min

Tableau 3 : Posologies recommandées chez les adultes présentant une ClCr estimée¹ ≤ 50 ml/min

Groupe d'âges	ClCr estimée (ml/min)	Dose de ceftazidime/avibactam ^{2,4}	Fréquence	Durée de la perfusion
Adultes	31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	
	6-15		Toutes les 24 heures	
	Insuffisance rénale terminale incluant l'hémodialyse ³		Toutes les 48 heures	

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2). Les jours de séances d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré une fois la séance d'hémodialyse terminée.

⁴ Cefazidime/avibactam est une association médicamenteuse selon un rapport fixe de 4:1 et les recommandations posologiques sont basées sur celles de la ceftazidime uniquement (voir rubrique 6.6).

Les Tableaux 4 et 5 indiquent les adaptations posologiques recommandées chez les patients pédiatriques présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min/1,73 m² selon les différents groupes d'âges (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Posologie chez les patients pédiatriques ≥ 2 ans présentant une ClCr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tableau 4 : Posologie recommandée chez les patients pédiatriques présentant une ClCr estimée¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Groupe d'âges	ClCr estimée (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidime/avibactam ^{2,4}	Fréquence	Durée de la perfusion
Patients pédiatriques âgés de 2 ans à < 18 ans	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	
	6-15		Toutes les 24 heures	
	Insuffisance rénale terminale incluant l'hémodialyse ³		Toutes les 48 heures	

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Schwartz

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2). Les jours de séances d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré une fois la séance d'hémodialyse terminée.

⁴ Cefazidime/avibactam est une association médicamenteuse selon un rapport fixe de 4:1 et les recommandations posologiques sont basées sur celles de la ceftazidime uniquement (voir rubrique 6.6).

Posologie chez les patients pédiatriques < 2 ans présentant une ClCr ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tableau 5 : Posologie recommandée chez les patients pédiatriques présentant une ClCr estimée¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Groupe d'âges	ClCr estimée (ml/min/1,73 m ²)	Dose de ceftazidime/avibactam ^{2,3}	Fréquence	Durée de la perfusion
3 à < 6 mois	31 à 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Toutes les 8 heures	2 heures
6 mois à < 2 ans		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Toutes les 8 heures	
3 à < 6 mois	16 à 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Toutes les 12 heures	
6 mois à < 2 ans		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Toutes les 12 heures	

¹ Calculée en utilisant la formule de Schwartz

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

³ Ceftazidime/avibactam est une association médicamenteuse selon un rapport fixe de 4:1 et les recommandations posologiques sont basées sur celles de la ceftazidime uniquement (voir rubrique 6.6).

Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander un schéma posologique chez les patients pédiatriques âgés de < 2 ans présentant une ClCr < 16 ml/min/1,73 m²

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zavicefta chez les patients pédiatriques âgés de < 3 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Zavicefta est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion approprié (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la classe des céphalosporines.

Hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des β-lactamines (par exemple, pénicillines, monobactames ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques 4.3 et 4.8). En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par Zavicefta doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Des réactions d'hypersensibilité évoluant vers le syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Avant l'instauration du traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre antibiotique de la famille des β -lactamines. Des précautions doivent être prises si la ceftazidime/avibactam est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non sévère aux pénicillines, aux monobactames ou aux carbapénèmes.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Une diarrhée associée à *Clostridioides difficile* a été rapportée avec la ceftazidime/avibactam et sa sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Zavicefta (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par Zavicefta et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Insuffisance rénale

La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Des séquelles neurologiques, incluant des tremblements, myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été occasionnellement rapportées avec la ceftazidime dans des cas où la posologie n'a pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance de la créatinine estimée est conseillée. Chez certains patients, particulièrement au début du traitement de leur infection, la clairance de la créatinine estimée d'après la créatininémie peut changer rapidement.

Néphrotoxicité

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Une positivité du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) s'observe avec l'utilisation de la ceftazidime/avibactam qui peut interférer avec le test de compatibilité sanguine et/ou provoquer une anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments (voir rubrique 4.8). Si la séroconversion du TDA chez des patients recevant Zavicefta a été très fréquente dans les études cliniques (les valeurs moyennes estimées des séroconversions au cours des études de phase 3 variaient de 3.2 à 20.8 % chez les patients qui avaient un test de Coombs négatif à l'inclusion et au moins à un test de suivi), aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant eu un résultat positif au TDA sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par Zavicefta ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zavicefta.

Limites des données cliniques

Les études cliniques d'efficacité et de sécurité de Zavicefta ont été conduites dans les IIAc, les IVUc et les PN (y compris les PAVM).

Infections intra-abdominales compliquées chez les adultes

Dans deux études menées chez des patients ayant une IIAc, le diagnostic le plus fréquent (environ 42 %) était une perforation de l'appendice ou un abcès péri-appendiculaire. Environ 87 % des patients avaient un score APACHE II ≤ 10 et 4 % avaient une bactériémie à l'inclusion. Des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) des patients ayant reçu du méropénème.

Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de Zavicefta que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe.

Infections des voies urinaires compliquées chez les adultes

Dans deux études menées chez des patients ayant une IVUc, 381/1091 (34,9 %) des patients ont été inclus avec une IVUc sans pyélonéphrite alors que 710 (65,1%) ont été inclus avec une pyélonéphrite aiguë (population mMITT). Un total de 81 patients avec IVUc (7,4 %) avait une bactériémie à l'inclusion.

Pneumonies nosocomiales (dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) chez les adultes

Dans une seule étude menée chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale, 280/808 (34,7 %) avaient une PAVM et 40/808 (5 %) avaient une bactériémie à l'inclusion.

Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées

L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam (voir rubrique 5.1).

Spectre d'activité de la ceftazidime/avibactam

La ceftazidime a peu ou aucune activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et des anaérobies (voir rubriques 4.2 et 5.1). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

L'avibactam est un inhibiteur de nombreuses enzymes qui inactivent la ceftazidime, dont les β -lactamases de classe Ambler A et C. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) et n'est pas capable d'inhiber beaucoup d'enzymes de classe D (voir rubrique 5.1).

Organismes non sensibles

L'utilisation prolongée peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques, champignons), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

Interactions avec les tests de laboratoire

La ceftazidime peut interférer avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict, de Fehling, Clinitest) utilisées pour la détection de la glycosurie conduisant à des faux positifs. La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie.

Régime contrôlé en sodium

Ce médicament contient environ 146 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 7,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 22 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. Zavicefta est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Zavicefta à des patients qui suivent un régime hyposodé.

Zavicefta peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6), et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

Population pédiatrique

Il existe un risque potentiel de surdosage, en particulier chez les patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 12 mois. La prudence est requise lors du calcul du volume d'administration de la dose (voir rubriques 4.9 et 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

In vitro, l'avibactam est un substrat des transporteurs OAT1 et OAT3 ce qui peut contribuer à la captation active de l'avibactam dans le compartiment sanguin et, de ce fait, affecter son excrétion. Le probénécide (un puissant inhibiteur des transporteurs OAT) inhibe cette captation de 56 % à 70 % *in vitro* et de ce fait pourrait modifier l'élimination de l'avibactam. Aucune étude clinique d'interaction de l'avibactam et du probénécide n'ayant été conduite, l'administration concomitante d'avibactam et de probénécide est déconseillée.

L'avibactam n'a pas montré d'inhibition significative des enzymes du cytochrome P450 *in vitro*. L'avibactam et la ceftazidime n'ont montré aucune induction du cytochrome P450 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avibactam et la ceftazidime n'inhibent pas les principaux transporteurs rénaux ou hépatiques aux concentrations cliniquement pertinentes, le potentiel d'interaction via ces mécanismes est de ce fait estimé faible.

Les données cliniques ont montré qu'il n'y pas d'interaction entre la ceftazidime et l'avibactam, ni entre la ceftazidime/avibactam et le métronidazole.

Autres types d'interaction

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Le chloramphénicol est un antagoniste *in vitro* de la ceftazidime et d'autres céphalosporines. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue, mais compte tenu de la possibilité d'antagonisme *in vivo*, cette association médicamenteuse doit être évitée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction sans signe d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

La ceftazidime/avibactam doit être uniquement utilisée pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur aux risques.

Allaitement

La ceftazidime est excrétée dans le lait maternel en faibles quantités. On ne sait pas si l'avibactam est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la ceftazidime/avibactam en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les effets de la ceftazidime/avibactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Aucune donnée n'est disponible à partir des études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables peuvent survenir (par exemple étourdissements) et influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après administration de Zavicefta (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans sept études cliniques de phase II et de phase III, 2024 adultes ont été traités par Zavicefta. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par Zavicefta ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta. Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes. Les catégories de fréquence prennent en compte les effets indésirables et/ou les anomalies biologiques potentiellement cliniquement significatives, et sont définies conformément aux conventions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale)	Colite à <i>Clostridioides difficile</i> Colite pseudomem		

			braneuse		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Test direct de Coombs positif	Eosinophilie Thrombocytose Thrombopénie	Neutropénie Leucopénie Lymphocytose		Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	Paresthésies		
Affections cardiaques					Syndrome de Kounis ^{a,*}
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Douleur abdominale Nausées Vomissements	Dysgueusie		
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des phosphatases alcalines Augmentation des gamma-glutamyltransférases Augmentation des lactates déshydrogénases			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption maculo-papuleuse Urticaire Prurit			Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioœdème Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

					avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie Augmentation de l'urémie Insuffisance rénale aiguë	Néphrite tubulo-interstitielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Thrombose au site de perfusion Phlébite au site de perfusion Fièvre			

* Effet indésirable identifié après la commercialisation

^a Un syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques repose sur les données de tolérance issues de deux essais dans lesquels 61 patients (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ayant une IIAC et 67 patients ayant une IVUc (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) ont reçu Zavicefta. Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez ces 128 patients pédiatriques était similaire à celui observé chez les adultes ayant une IIAC et une IVUc.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9 Surdosage

Le surdosage en ceftazidime/avibactam peut entraîner des séquelles neurologiques incluant encéphalopathie, convulsions et coma, liées à la composante ceftazidime.

Les taux sériques de ceftazidime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, 55 % de la dose d'avibactam ont été éliminés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération, Code ATC : J01DD52

Mécanisme d'action

La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycane) de la bactérie suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'avibactam est un inhibiteur de β -lactamases non- β -lactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. Il inhibe les β -lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métaallo- β -lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.

Résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter la ceftazidime/avibactam sont notamment les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes β -lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser la ceftazidime.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Aucune synergie ou antagonisme n'a été démontré dans les études d'interaction *in vitro* avec la ceftazidime/avibactam et le métronidazole, la tobramycine, la lévofloxacine, la vancomycine, le linézolide, la colistine et la tigécycline.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftazidime/avibactam établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) peuvent être consultées sur le site Internet suivant :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique

Pour la ceftazidime, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'une bactérie pathogène spécifique entre deux administrations ($\% fT > CMI$ de la ceftazidime/avibactam) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de la ceftazidime. Pour l'avibactam, le paramètre PK-PD est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre de l'avibactam se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations ($\% fT > C_T$).

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftazidime/avibactam.

Infections intra-abdominales compliquées

Bactéries à Gram négatif

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

Infections des voies urinaires compliquées

Bactéries à Gram négatif

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

Pneumonies nosocomiales dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Bactéries à Gram négatif

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

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la ceftazidime/avibactam en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

Bactéries à Gram négatif

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

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftazidime/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méticilline)
- Bactéries anaérobies
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Population pédiatrique

Zavicefta a été évalué chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans dans deux études cliniques comparatives randomisées de phase 2 menées en simple aveugle, l'une chez des patients ayant une IIAC et l'autre chez des patients ayant une IVUc. L'objectif principal de chaque étude était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'association ceftazidime/avibactam (+/- métronidazole). Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité. L'efficacité était un critère d'évaluation descriptif dans les deux études. Le taux de guérison clinique lors du contrôle de guérison (« Test of cure (TOC) » ; population ITT) était de 91,8 % (56/61) pour Zavicefta contre 95,5 % (21/22) pour le méropénème chez les patients pédiatriques ayant une IIAC. Le taux d'éradication microbiologique lors du « TOC » (population microITT) était de 79,6 % (43/54) pour Zavicefta contre 60,9 % (14/23) pour la céfépime chez les patients pédiatriques ayant une IVUc.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zavicefta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des IIAC, des IVUc, des pneumonies et des infections bactériennes à Gram négatif (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La liaison de la ceftazidime et de l'avibactam aux protéines humaines est respectivement de 10 % et 8 % environ. Les volumes de distribution de la ceftazidime et de l'avibactam à l'état d'équilibre ont été respectivement de 17 l et 22 l environ, chez des adultes sains après l'administration de doses répétées de 2 g/0,5 g de ceftazidime/avibactam perfusées sur une période de 2 heures toutes les 8 heures. La ceftazidime et l'avibactam pénètrent tous les deux dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) bronchique humain dans une proportion similaire, avec des concentrations égales à 30 % environ de celles du plasma. Les profils de concentrations en fonction du temps sont similaires pour le LRE et le plasma.

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique intacte par la ceftazidime est faible. Des concentrations de ceftazidime de 4 à 20 mg/l, voire supérieures sont atteintes dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique par l'avibactam n'a pas été étudiée en clinique ; toutefois, chez des lapins avec des méninges inflammées, les expositions du LCR à la ceftazidime et à l'avibactam ont représenté respectivement 43 % et 38 % des ASC plasmatiques. La ceftazidime franchit facilement le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation

La ceftazidime n'est pas métabolisée. Aucun métabolisme de l'avibactam n'a été observé dans des préparations hépatiques humaines (microsomes et hépatocytes). L'avibactam inchangé a été le principal composant lié au médicament retrouvé dans le plasma humain et dans les urines après l'administration de [¹⁴C]-avibactam.

Élimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de la ceftazidime et de l'avibactam est d'environ 2 h après administration intraveineuse. La ceftazidime est excrétée dans les urines sous forme inchangée par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose sont retrouvées dans les urines dans les 24 h. L'avibactam est excrété dans les urines sous forme inchangée, avec une clairance rénale d'environ 158 ml/min, suggérant une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. Environ 97 % de la dose d'avibactam sont retrouvés dans les urines, 95 % dans les 12 h. Moins de 1 % de la ceftazidime est excrété par voie biliaire et moins de 0,25 % de l'avibactam est excrété dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la ceftazidime et de l'avibactam sont approximativement linéaires sur l'intervalle de doses étudié (0,05 g à 2 g) après une administration unique par voie intraveineuse. Aucune accumulation notable de ceftazidime ou d'avibactam n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 2 g/0,5 g de ceftazidime/avibactam administrées toutes les 8 heures pendant un maximum de 11 jours chez des adultes sains présentant une fonction rénale normale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination de la ceftazidime et de l'avibactam est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Les augmentations moyennes de l'ASC de l'avibactam sont respectivement de 3,8 fois et 7 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients ayant reçu 2 g de ce médicament par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant 5 jours, à condition que la fonction rénale n'ait pas été altérée. La pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie. La pharmacocinétique de l'avibactam n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Dans la mesure où la ceftazidime et l'avibactam ne semblent pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif, la clairance systémique de l'une ou l'autre des substances actives ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Une clairance réduite de la ceftazidime a été observée chez les patients âgés, laquelle était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne de la ceftazidime allait de 3,5 et 4 heures après administration d'un bolus intraveineux d'une dose de 2 g toutes les 12 heures chez des patients âgés de 80 ans ou plus.

Après l'administration d'une dose unique de 500 mg d'avibactam sous forme de perfusion IV de 30 minutes, les patients âgés ont présenté une demi-vie d'élimination terminale de l'avibactam plus lente, qui pourrait être attribuée à la diminution de la clairance rénale liée à l'âge.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la ceftazidime et de l'avibactam a été évaluée chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans avec des infections suspectées ou confirmées après une dose unique de ceftazidime 50 mg/kg et d'avibactam 12,5 mg/kg chez les patients pesant < 40 kg ou de Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidime 2 grammes et avibactam 0,5 gramme) chez les patients pesant ≥ 40 kg. Les concentrations plasmatiques de ceftazidime et d'avibactam étaient similaires dans les quatre cohortes d'âges de l'étude (3 mois à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans). Les valeurs d'ASC_{0-t} et de C_{max} de la ceftazidime et de l'avibactam dans les deux cohortes les plus âgées (patients pédiatriques de 6 à < 18 ans), pour lesquelles le profil pharmacocinétique plasmatique a été établi à partir de prélèvements sanguins plus nombreux, étaient similaires à celles observées chez les sujets adultes sains présentant une fonction rénale normale qui avaient reçu Zavicefta 2 g/0,5 g. Les données de cette étude et des deux études de phase 2 menées chez des patients pédiatriques ayant des IIAC et des UVIC ont été regroupées avec les données de pharmacocinétique des adultes (phase 1 à phase 3) pour mettre à jour le modèle de pharmacocinétique de population, qui a été utilisé pour réaliser des simulations visant à évaluer l'atteinte des objectifs PK/PD. Les résultats de ces simulations ont démontré que les schémas posologiques recommandés chez les patients pédiatriques ayant des IIAC, des IVUC et des PN/PAVM, y compris les adaptations posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale, permettaient d'obtenir des valeurs d'exposition systémique et d'atteinte des objectifs

pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK/PD) similaires à celles observées chez les adultes avec la dose validée de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrée sur 2 heures toutes les 8 heures.

L'expérience relative à l'utilisation de ceftazidime et d'avibactam dans les groupes pédiatriques de 3 à < 6 mois est limitée. Les schémas posologiques recommandés sont basés sur des simulations réalisées à l'aide de modèles de pharmacocinétique de population. Les simulations ont démontré que les schémas posologiques recommandés permettaient d'obtenir des expositions comparables à celles observées dans les autres groupes d'âges, avec une atteinte des objectifs PK/PD > 90 %. Sur la base des données issues d'essais cliniques pédiatriques terminés, aucun signe de sous-exposition ou de surexposition n'a été observé chez les sujets âgés de 3 à < 6 mois aux schémas posologiques recommandés.

En outre, les données sont très limitées chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 2 ans présentant une fonction rénale altérée ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et il n'existe pas de données en cas d'insuffisance rénale sévère issues des essais cliniques pédiatriques terminés. Les modèles de pharmacocinétique de population pour la ceftazidime et l'avibactam ont été utilisés pour réaliser des simulations chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Sexe et groupe ethnique

La pharmacocinétique de la ceftazidime/avibactam n'est pas significativement modifiée par le sexe ni le groupe ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ceftazidime

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec la ceftazidime.

Avibactam

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec l'avibactam.

Toxicité sur la reproduction

Chez des lapines en gestation ayant reçu l'avibactam à des doses de 300 et 1000 mg/kg/jour, il y a eu une diminution proportionnelle à la dose du poids moyen des fœtus et un retard d'ossification, potentiellement liés à une toxicité maternelle. Les niveaux d'exposition plasmatique à la NOAEL maternelle et fœtale (100 mg/kg/jour) indiquent des marges de sécurité modérées à faibles.

Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement embryo-fœtal ou la fertilité. Après l'administration d'avibactam pendant toute la gestation et la lactation chez des rates, il n'y a eu aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement des petits ; il y a toutefois eu une augmentation de l'incidence de dilatation du bassin du rein et des uretères chez moins de 10 % des rats nouveau-nés à des expositions maternelles supérieures ou égales à environ 1,5 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carbonate de sodium (anhydre)

6.2 Incompatibilités

La compatibilité de Zavicefta avec d'autres médicaments n'a pas été établie. Zavicefta ne doit pas être mélangé ni physiquement ajouté à des solutions contenant d'autres médicaments.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre sèche :

3 ans.

Après reconstitution :

Le flacon reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Après dilution :

Poches pour perfusion

Si la solution intraveineuse est préparée avec les diluants mentionnés dans la rubrique 6.6 (concentration de ceftazidime de 8 mg/ml), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée (à partir de la perforation initiale du flacon) pendant une période maximale de 12 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivie d'une période maximale de 4 heures à température ne dépassant pas 25°C.

Si la solution intraveineuse est préparée avec les diluants mentionnés dans la rubrique 6.6 (concentration de ceftazidime de > 8 mg/ml à 40 mg/ml), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée (à partir de la perforation initiale du flacon) pendant une période maximale de 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture, de reconstitution et de dilution prévient tout risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et après reconstitution et dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser celles indiquées ci-dessus.

Seringues pour pompes à perfusion

La stabilité physico chimique en cours d'utilisation a été démontrée (à partir de la perforation initiale du flacon) pendant une période maximale de 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture, de reconstitution, de dilution prévient tout risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et après reconstitution et dilution, relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 ml en verre (Type 1) fermé par un bouchon en caoutchouc (halobutylique) et serti avec une capsule en aluminium.

Le médicament se présente en boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule.

Zavicefta (ceftazidime/avibactam) est une association médicamenteuse ; chaque flacon contient 2 g de ceftazidime et 0,5 g d'avibactam selon un ratio fixe de 4:1. Les recommandations posologiques sont basées sur la ceftazidime uniquement.

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution. Les doses peuvent être préparées dans une poche à perfusion de taille adéquate ou dans une seringue pour pompe à perfusion.

Avant d'être administrés, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler toute particule en suspension.

Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le délai total entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 30 minutes.

Instructions pour la préparation des doses adultes et pédiatriques dans une POCHE À PERFUSION ou une SERINGUE POUR POMPE A PERFUSION :

REMARQUE : la procédure qui suit décrit les étapes de préparation d'une solution pour perfusion avec une concentration finale de 8-40 mg/ml de ceftazidime. Tous les calculs doivent être effectués avant d'entamer ces étapes. **Pour les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois**, les étapes détaillées de la préparation pour une concentration de 20 mg/ml (suffisante dans la plupart des scénarios) sont également décrites.

1. Préparer la **solution reconstituée (167,3 mg/ml de ceftazidime)** :

- Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables.
- Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
- Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon **après** la dissolution du produit pour évacuer la pression interne (ceci est important pour préserver la stérilité du produit).

2. Préparer la **solution finale** pour perfusion (la concentration finale doit être de **8-40 mg/ml** de ceftazidime) :

- Poche à perfusion : diluer à nouveau la solution reconstituée en transférant un volume calculé approprié de la solution reconstituée dans une poche à perfusion contenant l'une des solutions suivantes : solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution injectable de dextrose à 50 mg/ml (5 %) ou solution Ringer Lactate.

- b) Seringue pour pompe à perfusion : diluer à nouveau la solution reconstituée en transférant un volume calculé approprié de la solution reconstituée combinée à un volume de diluant suffisant (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution injectable de dextrose à 50 mg/ml (5 %) dans une seringue pour pompe à perfusion.

Voir le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Préparation de Zavicefta pour les doses adultes et pédiatriques dans une POCHE À PERFUSION ou une SERINGUE POUR POMPE À PERFUSION

Dose de Zavicefta (ceftazidime) ¹	Volume à prélever dans le flacon reconstitué	Volume final après dilution dans la poche pour perfusion ²	Volume final dans la seringue pour pompe à perfusion
2 g	Contenu total (environ 12 ml)	50 ml à 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml à 125 ml	25 ml à 50 ml
0.75 g	4,5 ml	19 ml à 93 ml	19 ml à 50 ml
Toutes les autres doses	Volume (ml) calculé en fonction de la dose requise : Dose (mg ceftriaxone) ÷ 167,3 mg/ml ceftriaxone	Le volume (ml) variera selon la taille de la poche pour perfusion disponible et la concentration finale ciblée (concentration comprise entre 8 et 40 mg/ml de ceftriaxone)	Le volume (ml) variera selon la taille de la seringue pour pompe à perfusion disponible et la concentration finale ciblée (concentration comprise entre 8 et 40 mg/ml de ceftriaxone)

¹ Sur la base de la ceftriaxone uniquement.

² Diluer jusqu'à une concentration finale de ceftriaxone de 8 mg/ml pour une stabilité en cours d'utilisation pendant une période maximale de 12 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant une période maximale de 4 heures à température ne dépassant pas 25°C (c.-à-d. diluer une dose de 2 g de ceftriaxone dans 250 ml, une dose de 1 g de ceftriaxone dans 125 ml, une dose de 0,75 g de ceftriaxone dans 93 ml, etc.). Toutes les autres concentrations de ceftriaxone (> 8 mg/ml à 40 mg/ml) ont une stabilité en cours d'utilisation pendant une période maximale de 4 heures à température ne dépassant pas 25°C.

Préparation de Zavicefta pour une utilisation chez des patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois dans une SERINGUE POUR POMPE A PERFUSION :

Remarque : la procédure qui suit décrit les étapes de préparation d'une solution pour perfusion avec une concentration finale de 20 mg/ml de ceftriaxone (suffisante dans la plupart des scénarios). Des concentrations alternatives peuvent être préparées mais elles doivent être comprises dans un intervalle de concentrations finales entre 8 et 40 mg/ml de ceftriaxone.

1. Préparer la **solution reconstituée (167,3 mg/ml de ceftriaxone)** :
 - a) Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables.
 - b) Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
 - c) Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon **après** la dissolution du produit pour évacuer la pression interne (ceci est important pour préserver la stérilité du produit).
2. Préparer la **solution finale** pour perfusion à une concentration finale de **20 mg/ml** de ceftriaxone :
 - a) Diluer à nouveau la solution reconstituée en transférant un volume calculé approprié de la solution reconstituée combinée à un volume de diluant suffisant (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou solution injectable de dextrose à 50 mg/ml (5 %) dans une seringue pour pompe à pour perfusion.

- b) Voir le Tableau 8, 9 ou 10 ci-dessous pour vérifier les calculs. Les valeurs présentées sont approximatives car il peut être nécessaire d'arrondir à la graduation la plus proche d'une seringue graduée. NB : les tableaux n'incluent PAS toutes les doses calculées possibles mais peuvent être utilisées pour estimer le volume approximatif pour vérifier le calcul.

Tableau 8 : Préparation de Zavicefta (concentration finale de 20 mg/ml de ceftazidime) pour les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois présentant une clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min/1,73 m²

Age et dose de Zavicefta (mg/kg) ¹	Poids (kg)	Dose (mg de ceftazidime)	Volume de solution reconstituée à prélever dans le flacon (ml)	Volume de diluant à ajouter au mélange (ml)
6 mois à 12 mois 50 mg/kg de ceftazidime	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 mois à < 6 mois 40 mg/kg de ceftazidime	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 Sur la base de la ceftazidime uniquement.

Tableau 9 : Préparation de Zavicefta (concentration finale de 20 mg/ml de ceftazidime) pour les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois présentant une ClCr de 31 à 50 ml/min/1,73 m²

Age et dose de Zavicefta (mg/kg) ¹	Poids (kg)	Dose (mg de ceftazidime)	Volume de solution reconstituée à prélever dans le flacon (ml)	Volume de diluant à ajouter au mélange (ml)
6 mois à 12 mois 25 mg/kg de ceftazidime	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 mois à < 6 mois 20 mg/kg de ceftazidime	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 Sur la base de la ceftazidime uniquement.

Tableau 10 : Préparation de Zavicefta (concentration finale de 20 mg/ml de ceftazidime) pour les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 mois présentant une ClCr de 16 à 30 ml/min/1,73 m²

Age et dose de Zavicefta (mg/kg) ¹	Poids (kg)	Dose (mg de ceftazidime)	Volume de solution reconstituée à prélever dans le flacon (ml)	Volume de diluant à ajouter au mélange (ml)
6 mois à 12 mois 18,75 mg/kg de ceftazidime	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 mois à < 6 mois 15 mg/kg de ceftazidime	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 Sur la base de la ceftazidime uniquement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

14433021H

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION EN TUNISIE

17 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19 Février 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.