

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAVİCEFTA 2 g/0.5 g İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon;

Seftazidim pentahidrat

2329,7mg (2000mg seftazidime eşdeğer)

Avibaktam sodyum

543,5mg (500mg avibaktama eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Steril sodyum karbonat (susuz)

232,9mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi için toz.

Beyaz ila soluk sarı renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZAVİCEFTA yetişkinlerde ve 3 aylıktan itibaren pediatrik hastalarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

- Komplike intra-abdominal enfeksiyon (kİAE)
- Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu (kİYE)
- Ventilatör ile ilişkili pnömoni (ViP) dahil hastanede kazanılmış pnömoni (HKP)

Yukarıda sıralanan enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan ya da ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemisi olan hastaların tedavisinde endikedir.

ZAVİCEFTA ayrıca yetişkin hastalarda ve 3 aylıktan itibaren pediatrik hastalarda sınırlı tedavi seçenekleri olan aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Antibakteriyel ilaçların uygun kullanımını hakkındaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZAVİCEFTA'nın, yalnızca enfeksiyöz hastalıkların tedavisi konusunda uygun deneyime sahip bir hekime danışıldıktan sonra sınırlı tedavi seçenekleri olan yetişkin hastalarda ve 3 aylıktan itibaren pediatrik hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klirensi (CrCL) > 50 mL/dakika olan yetişkin hastalar ve tahmini kreatinin klirensi (CrCL) > 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalarda dozaj

Tablo 1'de tahmini kreatinin klirensi (CrCL) > 50 mL/dk. olan yetişkin hastalar ve tahmini kreatinin klirensi (CrCL) > 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalar için önerilen intravenöz doz gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tablo 1: Tahmini CrCL > 50 mL/dk. olan yetişkin hastalar ve tahmini CrCL > 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalar için önerilen doz¹

| Enfeksiyon tipi | Yaş | Doz seftazidim/avibaktam 7 | Tedavi süresi | Sıklık | İnfüzyon süresi |
|---|------------------------------|--|-----------------------|------------------------|--------------------|
| KİAİ ^{2, 3} | Yetişkin | 2 g/0,5 g | 5-14 gün | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 6 ay - <18 yaş | 50 mg/kg/12,5 mg/kg maksimum 2 g/0, 5 g dozuna kadar | 5 – 14 gün | | |
| | 3 ay - <6 ay ⁶ | 40 mg/kg/10 mg/kg | 5 – 14 gün | | |
| KİYE, piyelonefrit dahil ³ | Yetişkin | 2 g/0,5 g | 5-10 gün ⁴ | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 6 ay - <18 yaş | 50 mg/kg/12,5 mg/kg maksimum 2 g/0, 5 g dozuna kadar | 5 – 14 gün | | |
| | 3 ay - <6 ay ⁶ | 40 mg/kg/10 mg/kg | 5 – 14 gün | | |
| HKP, ViP dahil ³ | Yetişkin | 2 g/0,5 g | 7-14 gün | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 6 ay - <18 yaş | 50 mg/kg/12,5 mg/kg maksimum 2 g/0, 5 g dozuna kadar | 7 – 14 gün | | |
| | 3 ay - <6 ay ⁶ | 40 mg/kg/10 mg/kg | 7 – 14 gün | | |
| Yukarıda sıralanan | Yetişkin | 2g/0,5 g | Tedavinin süresi | Her 8 saatte bir | 2 saat |

| | | | | | |
|---|---------------------------|--|--|--|--|
| enfeksiyonlardan herhangi biriyle ilişkili olarak ortaya çıkan ya da ilişkili olduğundan şüphelenilen bakteriyemi | | | enfeksiyonun yerine uygun olmalıdır. | | |
| Tedavi seçenekleri sınırlı (TSS) olan hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonlar ^{2,3} | Yetişkin | 2 g/0,5 g | Enfeksiyon şiddeti, patojenler ve hastanın klinik ve bakteriyolojik ilerlemesine göre yönlendirilir ⁵ | | |
| | 6 ay - <18 yaş | 50 mg/kg/12,5 mg/kg maksimum 2 g/0, 5 g dozuna kadar | Enfeksiyon şiddeti, patojenler ve hastanın klinik ve bakteriyolojik ilerlemesine göre yönlendirilir ⁵ | | |
| | 3 ay - <6 ay ⁶ | 40 mg/kg/10 mg/kg | Enfeksiyon şiddeti, patojenler ve hastanın klinik ve bakteriyolojik ilerlemesine göre yönlendirilir ⁵ | | |

¹CrCL yetişkin hastalar için Cockcroft-Gault formülü; pediatrik hastalar için Schwartz bedside formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

²Anaerobik patojenlerin enfeksiyon sürecine katıldığıının bilinmesi ya da katıldığıından şüphelenilmesi durumunda metronidazol ile kombine olarak kullanılmalıdır.

³Gram-pozitif patojenlerin enfeksiyon sürecine katıldığıının bilinmesi ya da katıldığıından şüphelenilmesi durumunda bunlara karşı etkin olan bir antibakteriyel ilaç ile kombine olarak kullanılmalıdır.

⁴ Belirtilen toplam süre intravenöz Zavicefta tedavisini takiben uygun oral tedaviyi kapsayabilir.

⁵ ZAVİCEFTA'nın 14 günden uzun süre kullanımıyla deneyim çok sınırlıdır.

⁶ 3-6 ay yaş grubundaki pediatrik hastalara Zavicefta kullanımı ile ilgili deneyim kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.2)

⁷Seftazidim/avibaktam sabit 4:1 oranında bir kombinasyon ürünüdür ve dozaj önerileri sadece seftazidim bileşenine dayanmaktadır (bkz. bölüm 6.6).

Uygulama şekli:

ZAVİCEFTA, uygun bir infüzyon hacminde 120 dakika boyunca intravenöz infüzyon ile uygulanır (bkz. Bölüm 6.6).

Uygulama öncesi tıbbi ürününün sulandırılması ve seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez (bkz Bölüm 5.2)

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini CrCL > 50- ≤ 80 mL/dk.) doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 2'de tahmini CrCL ≤ 50 mL/dk. olan yetişkin hastalar ve tahmini CrCL ≤ 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalar için önerilen doz ayarlamaları gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

CrCL ≤ 50 mL/dk. olan yetişkin hastalar ve tahmini CrCL ≤ 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalarda dozaj

Tablo 2: Tahmini CrCL ≤ 50 mL/dk. olan yetişkin hastalar ve tahmini CrCL ≤ 50 mL/dk/ 1.73 m² olan pediatrik hastalar için önerilen doz¹

| Kreatinin klirensi (yetişkinler mL/dak pediatrik hastalar mL/dak/1,73 m ²) | Yaş grubu | Seftazidim/avibaktam dozu ² | Sıklık | İnfüzyon süresi |
|--|--------------------------------------|---|-------------------|-----------------|
| 31-50 | Yetişkinler | 1 g/0,25 g | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 2 - <18 yaş grubu pediatrik hastalar | 25 mg/kg/6,25 mg/kg maksimum 1 g/0,25 g dozuna kadar | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 3 - <6 ay | 20 mg/kg/5 mg/kg | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| | 6 ay - <2 yaş | 25 mg/kg/6,25 mg/kg | Her 8 saatte bir | 2 saat |
| 16-30 | Yetişkinler | 0,75 g/0,1875 g | Her 12 saatte bir | 2 saat |
| | 2 - <18 yaş grubu pediatrik hastalar | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg maksimum | Her 12 saatte bir | 2 saat |

| | | | | |
|---|--------------------------------------|--|-------------------|--------|
| | | 0,75 g/0,1875 g dozuna kadar | | |
| | 3 - <6 ay | 15 mg/kg/3,75 mg/kg | Her 12 saatte bir | 2 saat |
| | 6 ay - <2 yaş | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg | Her 12 saatte bir | 2 saat |
| 6-15 | Yetişkinler | 0,75 g/0,1875 g | Her 24 saatte bir | 2 saat |
| | 2 - <18 yaş grubu pediatrik hastalar | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg maksimum 0,75 g/0,1875 g dozuna kadar | Her 24 saatte bir | 2 saat |
| Hemodiyaliz dahil son dönem böbrek hastalığı ³ | Yetişkinler | 0,75 g/0,1875 g | Her 48 saatte bir | 2 saat |
| | 2 - <18 yaş grubu pediatrik hastalar | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg maksimum 0,75 g/0,1875 g dozuna kadar | Her 48 saatte bir | 2 saat |

¹CrCL yetişkin hastalar için Cockcroft-Gault formülü; pediatrik hastalar için Schwartz bedside formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

² Seftazidim/avibaktam sabit 4:1 oranında bir kombinasyon ürünüdür ve dozaj önerileri sadece seftazidim bileşenine dayanmaktadır (bkz. bölüm 6.6).

³ Seftazidim ve avibaktam hemodiyaliz ile atılır (bkz. Bölüm 4.9 ve 5.2). ZAVİCEFTA, hemodiyaliz günlerinde hemodiyaliz tamamlandıktan sonra dozlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Pediatrik popülasyon:

3 aylıktan daha küçük pediatrik hastalarda mevcut veri bulunmadığından, ZAVİCEFTA'nın etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ZAVİCEFTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir sefalosporin antibakteriyel ajanına karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir beta-laktam antibakteriyel ajanına (örn. penisilinler, monobaktamlar veya karbapenemler) karşı ciddi aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon, ciddi cilt reaksiyonu).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ciddi ve bazen ölümcül olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları olması durumunda ZAVİCEFTA tedavisi derhal durdurulmalı ve uygun acil durum önlemleri başlatılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce hastanın seftazidime, diğer sefalosporinlere veya herhangi başka bir beta-laktam antibakteriyel ajan tipine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsüne sahip olup olmadığı belirlenmelidir. Penisilinlere, monobaktamlara veya karbapenemlere karşı şiddetli olmayan aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara seftazidim/avibaktam verilirken dikkat edilmelidir.

Clostridioides difficile ile ilişkili ishal

Seftazidim/avibaktam ile *Clostridioides difficile* ile ilişkili ishal bildirilmiştir ve şiddeti hafif ile hayatı tehdit eden düzeyler arasında değişebilir. Bu tam ZAVİCEFTA uygulaması sırasında veya sonrasında ishal görülen hastalarda dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). ZAVİCEFTA tedavisinin kesilmesi ve *Clostridioides difficile* için özel bir tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristalsisi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

Böbrek yetmezliği

Seftazidim ve avibaktam böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle doz, böbrek yetmezliği derecesine göre düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun düşürülmemesi halinde seftazidim ile birlikte ara sıra titreme, miyoklonus, konvulsif olmayan status epileptikus, havale, ensefalopati ve koma dahil olmak üzere nörolojik sekeller bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tahmini kreatinin klirensinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Bazı hastalarda serum kreatinin düzeyinden tahmin edilen kreatinin klirensi, özellikle enfeksiyon tedavisinin ilk aşamalarında hızlı bir şekilde değişebilir.

Nefrotoksisite

Yüksek dozda sefalosporin ile birlikte aminoglikozid veya güçlü diüretikler (örn. furosemid) gibi nefrotoksik tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanılması böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir.

Direkt antiglobulin testi (DAGT veya Coombs testi) serokonversiyonu ve potansiyel hemolitik anemi riski

Seftazidim/avibaktam kullanımı, direkt antiglobulin testinin (DAGT veya Coombs testi) pozitif gelişmesine neden olabilir ve bu, kanın çapraz karşılaştırmasını etkileyebilir ve/veya ilaç tarafından indüklenen immün hemolitik anemiye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

ZAVİCEFTA alan hastalarda DAGT serokonversiyonu klinik çalışmalarda çok yaygın olsa da (Faz 3 çalışmalarında başlangıçta Coombs testi negatif olan ve en az bir takip testi yapılan hastalarda tahmini serokonversiyon aralığı negatif %3,2 ila %20,8 olmuştur), tedavide pozitif DAGT geliştirmiş hastalarda hemoliz kanıtı saptanmamıştır. Bununla birlikte, ZAVİCEFTA tedavisiyle ilişkili olarak hemolitik aneminin meydana gelme olasılığı göz ardı edilemez. ZAVİCEFTA tedavisi sırasında veya sonrasında anemi yaşayan hastalar bu olasılık açısından araştırılmalıdır.

Klinik verilerin sınırlamaları

ZAVİCEFTA'nın klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları komplike İAE, komplike İYE ve HKP'de (ViP dahil) gerçekleştirilmiştir.

Yetişkinlerde komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

Komplike İAE'si olan hastalarda gerçekleştirilen iki çalışmada en yaygın görülen tanı (yaklaşık %42) apendiks perforasyonu veya peri-apendiks absesi olmuştur. Hastaların yaklaşık %87'sinin APACHE II skorları ≤ 10 olmuş ve %4'ünde başlangıçta bakteremi saptanmıştır. ZAVİCEFTA ile metronidazol alan hastaların %2,1'inde (18/857) ve meropenem alan hastaların %1,4'ünde (12/863) ölüm meydana gelmiştir.

Başlangıç CrCL değeri 30 ila 50 mL/dk olan bir alt grupta ZAVİCEFTA ile metronidazol alan hastaların %16,7'sinde (9/54) ve meropenem alan hastaların %6,8'inde (4/59) ölüm meydana gelmiştir. CrCL değeri 30 ila 50 mL/dk olan hastalar, bu alt gruptaki hastalar için önerilenden daha düşük ZAVİCEFTA dozu almıştır.

Yetişkinlerde komplike idrar yolu enfeksiyonları

Komplike İYE'si olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen iki çalışmada, 1091 hastadan piyelonefrit olmaksızın komplike İYE'si olan 381 (%34,9) hasta iken, akut piyelonefriti olan 710 (%65,1) hasta (mMITT popülasyonu) kaydedilmiştir. Toplam 81 komplike İYE hastasında (%7,4) ise başlangıç düzeyinde bakteremi vardır.

Yetişkinlerde ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni

Nazokomiyal pnömoni olan hastalarda gerçekleştirilen çalışmada 280/808 (%34,7) hastada ViP saptanmış olup, 40/808 (%5) hasta başlangıç düzeyinde bakteremiktir.

Tedavi seçenekleri sınırlı olan hastalar

Gram negatif aerobik patojenlerden kaynaklı enfeksiyonları olan sınırlı tedavi seçeneklerine sahip hastaları tedavi etmek için seftazidim/avibaktam kullanımı, tek başına seftazidim ile elde edilen deneyimlere ve seftazidim/avibaktam için farmakokinetik-farmakodinamik ilişki analizlerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Seftazidim/avibaktam aktivitesinin spektrumu

Seftazidim, Gram-pozitif organizmaların ve anaerobların büyük kısmına karşı çok az aktiviteye sahiptir veya hiç etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). Bu patojenlerin enfeksiyona katkıda bulunduğu biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa ek antibakteriyel ajanlar kullanılmalıdır.

Avibaktamın inhibitör spektrumu, Ambler A sınıfı beta-laktamazlar ve C sınıfı beta-laktamazlar dahil olmak üzere seftazidimi etkisiz hale getiren birçok enzim içerir. Avibaktam, B sınıfı enzimleri (metallo-beta-laktamazlar) inhibe etmez ve D sınıfı enzimlerin birçoğunu inhibe edemez (bkz. Bölüm 5.1).

Duyarlı olmayan organizmalar

Uzun süreli kullanım, tedavinin kesilmesini veya uygun tedbirlerin alınmasını gerektirebilen duyarlı olmayan organizmaların (örn. enterokok, mantar) aşırı çoğalmasıyla sonuçlanabilir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

Seftazidim, glikozürinin tespiti için kullanılan bakır indirgeme yöntemleri (Benedict, Fehling, Clinitest) ile etkileşime geçerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Seftazidim, glikozürü için enzime dayalı testleri etkilemez.

Bu tıbbi ürün her flakonda toplamda yaklaşık 146 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

ZAVİCEFTA, sodyum içeren çözeltilerle seyreltilebilir (bkz. Bölüm 6.6) ve bu durum hastaya uygulanacak toplam sodyum ile ilişkili olarak değerlendirilmelidir. Özellikle 3 yaşından 12 aya kadar pediatrik hastalarda potansiyel bir aşırı doz riski vardır. Dozun uygulama hacmi hesaplanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.9 ve Bölüm 6.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro olarak avibaktam, kandan avibaktamın aktif olarak alınmasına katkıda bulunabilecek ve dolayısıyla vücuttan atılımını etkileyebilecek OAT1 ve OAT3 taşıyıcılarının substratıdır. Probenesid (güçlü bir OAT inhibitörü), bu alımı *in vitro* olarak %56 ila %70 oranında inhibe eder ve dolayısıyla avibaktamın eliminasyonunu değiştirme potansiyeline sahiptir. Avibaktam ve probenesidin klinik etkileşim çalışması yürütülmediğinden, avibaktamın probenesid ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Avibaktam, sitokrom P450 enzimleri üzerinde *in vitro* olarak anlamlı inhibisyon göstermemiştir. Avibaktam ve seftazidim, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda *in vitro* olarak sitokrom P450 indüksiyonu göstermemiştir. Avibaktam ve seftazidim klinik olarak anlamlı maruziyet aralığında temel böbrek veya karaciğer taşıyıcılarını inhibe etmez, dolayısıyla bu mekanizmalar arasındaki etkileşim potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir.

Klinik veriler, seftazidim ile avibaktam arasında ve seftazidim/avibaktam ile metronidazol arasında bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

Diğer etkileşim tipleri

Yüksek dozda sefalosporin ile birlikte aminoglikozid veya güçlü diüretik (örn. furosemid) gibi nefrotoksik tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanılması böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kloramfenikol, seftazidim ve diğer sefalosporinlerle *in vitro* olarak antagonisttir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir; fakat *in vivo* olarak antagonizma olasılığı nedeniyle bu ilaç kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

ZAVİCEFTA 3 aylıktan küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Özellikle 3-12 ay arasındaki pediyatrik hastalarda uygulanan dozun yüksek olma potansiyel riski vardır. Bu hastalarda uygulanacak doz hesaplanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.9 ve 6.6)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Seftazidim ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, partürasyon veya postnatal gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Avibaktam ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, teratojenik etki kanıtı olmadan üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Seftazidim/avibaktam gebelikte yalnızca potansiyel yararın olası riskten fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Seftazidim, az miktarda da olsa insan sütüne geçmektedir. Avibaktamın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin kadına faydası göz önüne alınarak, emzirmeye devam edilmemesine veya seftazidim/avibaktam tedavisinin kesilmesi/kaçınılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Seftazidim/avibaktamın insanlarda fertilité üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Seftazidim ile gerçekleştirilen hayvan çalışmalarından herhangi bir veri elde edilmemiştir. Avibaktam ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, fertilité açısından zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZAVİCEFTA uygulamasını takiben araç ve makine kullanımı becerisini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. baş dönmesi) meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yedi farklı Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmada, 2024 yetişkin ZAVİCEFTA ile tedavi edilmiştir. ZAVİCEFTA ile tedavi edilen hastaların \geq %5'inde görülen en yaygın advers reaksiyonlar, direkt Coombs testi pozitifliği, bulantı ve ishal olmuştur. Bulantı ve ishal genellikle hafif veya orta şiddette olmuştur.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar tek başına seftazidim ile bildirilmiş ve/veya ZAVİCEFTA ile gerçekleştirilen Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları sırasında tanımlanmıştır. Advers reaksiyonlar sıklığa ve Sistem Organ Sınıfına göre sınıflandırılır. Sıklık kategorileri advers reaksiyonlardan ve/veya potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı laboratuvar anomalilerinden türetilir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Kandidiyaz (vulvovajinal kandidiyaz ve oral kandidiyaz dahil)

Yaygın olmayan : Clostridioides difficile koliti, psödOMEMBRANÖZ kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Pozitif Direkt Coombs testi

Yaygın : Eozinofili, trombositoz, trombositopeni

Yaygın olmayan : Nötropeni, lökopeni, lenfositoz

Bilinmiyor : Agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan : Parestezi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : İshal, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma
Yaygın olmayan : Disguzi

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın : Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalik fosfataz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, kan laktat dehidrojenaz artışı
Bilinmiyor : Sarılık

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın : Makülopapüler döküntü, ürtiker, pruritus
Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforma, anjiyoödem, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan : Kan kreatinin artışı, kan üre artışı, akut böbrek hasarı
Çok seyrek : Tubulointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : İnfüzyon bölgesi trombozu, infüzyon bölgesi flebiti, pireksi

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda güvenilirlik değerlendirmesi, komplike intra-abdominal enfeksiyonu olan 3 yaşından 18 yaşına kadar 61 hastanın ve komplike idrar yolu enfeksiyonu olan 3 aylıktan 18 yaşına kadar 67 hastanın ZAVİCEFTA aldığı iki çalışmanın güvenilirlik verilerine dayanmaktadır. Genel olarak, bu 128 pediyatrik hastada güvenilirlik profili komplike intra-abdominal enfeksiyonu olan ve komplike idrar yolu enfeksiyonu olan erişkin popülasyon ile benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavi

Seftazidim/avibaktam ile doz aşımı, seftazidim bileşeni nedeniyle ensefalopati, konvülsiyon ve koma dahil olmak üzere nörolojik sekillere yol açabilir.

Seftazidimin serum seviyeleri hemodiyaliz veya periton diyalizi ile düşürülebilir. 4 saatlik hemodiyaliz süresi boyunca avibaktam dozunun %55'i vücuttan atılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, 3. nesil sefalosporinler
ATC kodu: J01DD52

Etki mekanizması

Seftazidim, penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanmasını takiben bakteriyel peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakteriyel hücre lizisine ve ölümüne yol açar. Avibaktam, hidrolize karşı stabil bir enzim ile kovalent bağ oluşturarak etki eden bir beta-laktam, beta-laktamaz dışı inhibitördür. Ambler sınıf A ve sınıf C beta-laktamazlarını, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL), KPC ve OXA-48 karbapenemler dahil olmak üzere bazı sınıf D enzimlerini ve AmpC enzimlerini inhibe eder. Avibaktam, sınıf B enzimlerini (metallo-beta-laktamazlar) inhibe etmez ve sınıf D enzimlerin birçoğunu ise inhibe edemez.

Direnç

Seftazidim/avibaktamı potansiyel olarak etkileyebilecek bakteriyel direnç mekanizmaları, mutant veya kazanılmış PBP'leri, bileşenlerden birine karşı azalan dış membran geçirgenliğini, bileşenlerden birinin aktif dışa atımını ve avibaktam ile inhibisyona karşı dayanıklı olan ve seftazidimi hidrolize edebilen beta-laktamaz enzimlerini içerir.

Diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

Seftazidim/avibaktam ve metronidazol, tobramisin, levofloksasin, vankomisin, linezolid, kolistin ve tigesiklin ile gerçekleştirilen *in vitro* ilaç kombinasyonu çalışmalarında sinerji veya antagonizma gösterilmemiştir.

Duyarlılık testi kırılma noktaları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından seftazidim/avibaktam için belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) kırılma noktaları aşağıdaki gibidir:

| Organizmalar | Duyarlı | Dirençli |
|-------------------------------|----------------|-----------------|
| <i>Enterobacterales</i> | ≤8 mg/L | >8 mg/L |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤8 mg/L | >8 mg/L |

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Seftazidimin spesifik patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesinin en iyi korelasyonu doz aralığı boyunca seftazidim/avibaktam minimum inhibitör konsantrasyonu üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresi yüzdesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (%fT >seftazidim/avibaktam MİK'si). Avibaktam için PK-PD indeksi doz aralığı boyunca bir eşik konsantrasyonun üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresi yüzdesidir (%fT >C_T).

Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

İn vitro olarak seftazidim/avibaktama duyarlı olan aşağıdaki patojenlere karşı klinik çalışmalarda etkililik gösterilmiştir.

Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

Komplike idrar yolu enfeksiyonları

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

Ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni,

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

İn vitro çalışmalar kazanılmış direnç mekanizmasının yokluğunda seftazidim/avibaktama karşı duyarlı olacaklarını işaret etse de onaylı endikasyonlarla ilgili aşağıdaki patojenlere karşı klinik etkililik belirlenmemiştir.

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

İn vitro veriler aşağıdaki türlerin seftazidim/avibaktama karşı duyarlı olmadığını belirtmektedir.

- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve metisiline dirençli)
- Anaeroblar
- *Enterococcus spp.*

- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Uygulanabilir değildir.

Dağılım

Hem seftazidim hem de avibaktamın insan proteinine bağlanma düzeyleri, sırasıyla yaklaşık olarak %10 ve %8'dir. Sağlıklı yetişkinlerde her 8 saatte bir 2 saat boyunca infüze edilen çoklu 2g/ 0,5 g seftazidim/avibaktam dozlarını takiben seftazidim ve avibaktamın kararlı durum dağılım hacimleri sırasıyla yaklaşık 17 L ve 22 L olmuştur. Hem seftazidim hem de avibaktam, plazmada bulunanların yaklaşık %30'unun konsantrasyonları ile aynı ölçüde insan bronşiyal epitelyal yüzey sıvısına (EYS) nüfuz eder. Konsantrasyon zaman profilleri EYS ve plazma için benzerdir.

Seftazidimin intakt kan-beyin bariyerine penetrasyonu zayıftır. CSF'de 4 ila 20 mg/L veya üzeri seftazidim konsantrasyonlarına meninksler iltihaplandığında ulaşılır. Avibaktamın kan beyin bariyerine penetrasyonu klinik olarak araştırılmamıştır; ancak meninksleri iltihaplanan tavşanlarda seftazidim ve avibaktamın CSF maruziyetleri plazma EAA'nın sırasıyla %43'ü ve %38'i olmuştur. Seftazidim plasentayı kolayca geçer ve anne sütüne de geçer.

Biyotransformasyon

Seftazidim metabolize edilmez. İnsan karaciğer preparatlarında (mikrozomlar ve hepatositler) avibaktam metabolizması gözlemlenmemiştir. Değişmemiş avibaktam, [¹⁴C]-avibaktam ile dozlamayı takiben insan plazmasındaki ve idrarındaki başlıca ilaçla ilgili bileşendir.

Eliminasyon

Hem seftazidim hem de avibaktamın terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 2 saattir. Seftazidim glomerular filtrasyon yoluyla idrarla değişmeden atılır; dozun yaklaşık %80-90'ı 24 saat içinde idrarda geri kazanılır. Avibaktam idrara yaklaşık 158 mL/dk'lık bir renal klirens ile değişmeden geçer ve bu durum glomerular filtrasyona ek olarak aktif tubular sekresyonu işaret eder. Avibaktam dozunun yaklaşık %97'si idrarda geri kazanılır, %95'i 12 saat içinde geri kazanılır. Seftazidimin %1'inden azı safradan atılır ve avibaktamın %0,25'inden azı feçeste atılır.

Doğrusallık/doğrusallık olmayan durum

Hem seftazidim hem de avibaktamın farmakokinetik özellikleri tek bir intravenöz uygulama için incelenen doz aralığı (0,05 g - 2 g) boyunca yaklaşık olarak doğrusaldır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllülerde 11 güne kadar her 8 saatte bir uygulanan çoklu

intravenöz 2 g/0,5 g mg seftazidim/avibaktam infüzyonlarını takiben anlamlı bir seftazidim veya avibaktam birikimi gözlemlenmemiştir.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Seftazidim ve avibaktamın eliminasyonu orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda düşmüştür. Avibaktamın EAA değerindeki ortalama artışlar orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde 3,8 kat ve 7 kat olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olmaması şartıyla hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği, 5 gün boyunca her 8 saatte bir intravenöz yoldan 2 g seftazidim uygulanan bireylerde seftazidimin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda seftazidimin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir. Herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda avibaktamın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Seftazidim ve avibaktamın hepatik metabolizmayı kayda değer şekilde etkilemediği görüldüğü için her iki etkin maddenin de sistemik klirensinin, karaciğer yetmezliğinden kayda değer oranda etkilenmesi beklenmemektedir.

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş)

Öncelikli olarak seftazidimin renal klirensindeki yaşla ilişkili azalma nedeniyle yaşlı hastalarda seftazidim klirensinin azaldığı gözlemlenmiştir. Seftazidimin ortalama yarılanma ömrü 80 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda her 12 saatte bir 2 g intravenöz bolus dozlamasını takiben 3,5 ila 4 saat arasında değişmiştir.

30 dakikalık IV infüzyonu olarak 500 mg avibaktamın tek bir intravenöz uygulamasını takiben, renal klirensdeki yaşla ilişkili azalmaya bağlı olabilecek şekilde yaşlılarda avibaktamın terminal yarılanma ömrü daha yavaştır.

Pediyatrik popülasyon

3 aylıktan 18 yaşa kadar, şüpheli ya da doğrulanmış enfeksiyonu olan pediyatrik hastalarda, vücut ağırlığı <40 kg olanlarda tek doz 50 mg/kg seftazidim ve 12,5 mg/kg avibaktam, vücut ağırlığı ≥ 40 kg olanlarda ise tek doz ZAVİCEFTA 2 g/0,5 g (seftazidim 2 gram seftazidim ve 0,5 gram avibaktam) verilmesini takiben seftazidim ve avibaktamın farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Seftazidimin ve avibaktamın plazma konsantrasyonları çalışmadaki dört yaş kohortunda da benzer bulunmuştur (3 ay- <2 yaş, 2 yaş- <6 yaş, 6 yaş- <12 yaş ve 12 yaş - <18 yaş). Daha kapsamlı farmakokinetik örnekleme yapılmış olan iki daha büyük yaş kohortunda (6 yaşından itibaren <18 yaşına kadar olan pediyatrik hastalar) seftazidim ve avibaktamın EAA_{0-t} ve C_{maks} değerleri ZAVİCEFTA 2 g/0,5 g almış olan böbrek fonksiyonu normal, sağlıklı, erişkin hastalarda gözlenenlere benzerdir. FK/FD hedefine ulaşıp ulaşılmadığının değerlendirilmesi için simülasyon yapılmasında kullanılmış olan popülasyon FK modelinin güncellenmesi için bu çalışmanın ve kİAE ve kİYE hastalarında yapılan iki Faz 2 pediyatrik çalışmanın verileri ve erişkin FK verileri (Faz 1'den Faz 3'e) bir veri havuzunda toplanmıştır. Bu simülasyonların sonuçları böbrek yetersizliği olan hastalar için yapılan doz ayarlamaları da dahil pediyatrik kİAE, kİYE ve HKP/VİP hastalarında önerilen doz rejimlerinin erişkinlerde onaylanmış olan 8 saatte bir 2 saatlik bir sürede verilen 2 g/0,5 g ZAVİCEFTA dozu ile benzer sistemik seviyeler sağladığını ve FK/FD hedefine ulaşma değerlerinin benzer olduğunu göstermiştir.

3 aylıktan itibaren 6 aya kadar olan pediatrik grupta seftazidim artı avibaktam kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Önerilen doz rejimleri son popülasyon FK modelleri kullanılarak yapılan simülasyonlara dayanmaktadır. Simülasyonlar önerilen doz rejimlerinin diğer yaş grupları ile benzer sistemik seviyeler sağladığını ve > %90 FK/FD hedefine ulaşıldığını göstermiştir. Tamamlanan pediatrik klinik çalışmalardan gelen verilere göre 3 aylıktan itibaren 6 aya kadar olan hastalarda önerilen doz rejimleriyle erişilen sistemik seviyelerin daha düşük ya da daha yüksek olduğuna dair bulgu yoktur.

Ek olarak, tamamlanan pediatrik klinik çalışmalarda böbrek yetersizliği olan (KrKL ≤ 50 mL/dk./1,73m²) 3 aylıktan 2 yaşa kadar olan pediatrik hastalara ait veriler son derece sınırlıdır ve ağır böbrek yetersizliğinde kullanım ile ilgili veri yoktur. Böbrek yetersizliği olan hastalar için yapılan seftazidim ve avibaktam simülasyonlarında popülasyon FK modelleri kullanılmıştır.

Cinsiyet ve ırk

Seftazidim/avibaktamın farmakokinetik özellikleri cinsiyet veya ırktan anlamlı şekilde etkilenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Seftazidim

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi veya genotoksisite için yürütülen geleneksel çalışmaların analizine göre insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Seftazidim ile karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Avibaktam

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya genotoksisite için yürütülen geleneksel çalışmaların analizine göre insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Avibaktam ile karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

300 ve 1000 mg/kg/gün düzeyinde avibaktam uygulanan gebe tavşanlarda, potansiyel olarak maternal toksisiteye bağlı dozla ilişkili daha düşük ortalama fetal ağırlık ve geciken osifikasyon saptanmıştır. Maternal ve fetal NOAEL (100 mg/kg/gün) düzeyinde plazma maruziyeti orta ile düşük güvenlilik marjlarını işaret eder.

Sıçanlarda embriyofetal gelişim veya fertilité üzerinde herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda gebelik ve emzirme süresince avibaktam uygulamasını takiben yavrunun sağkalımı, büyümesi veya gelişimi üzerinde herhangi bir etki olmamıştır, ancak insan terapötik maruziyetlerinin yaklaşık 1,5 katına eşit veya daha yüksek maternal maruziyetlerde sıçan yavrularının %10'undan azında renal pelvis ve üreterde dilasyon insidansında artış olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Steril sodyum karbonat (susuz)

6.2 Geçimsizlikler

ZAVICEFTA'nın diğer ilaçlarla geçimliliği çalışılmamıştır. ZAVICEFTA başka ilaçlarla karıştırılmamalı ve fiziksel olarak başka ilaçlar içeren çözeltilere eklenmemelidir.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Kuru toz

36 ay.

Sulandırma sonrasında

Sulandırılmış flakon hemen kullanılmalıdır.

Seyreltme sonrasında

İnfüzyon torbaları

Seyreltme, 8 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu oluşturacak şekilde sodyum klorür 9 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, dekstroz 50 mg/ml enjeksiyonluk çözelti veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile hazırlandığında 2-8°C'de 12 saate kadar ve ardından 25 °C altındaki oda sıcaklığında 4 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

Seyreltme, >8 mg/ml ila 40 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu oluşturacak şekilde sodyum klorür 9 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, dekstroz 50 mg/ml enjeksiyonluk çözelti veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile hazırlandığında 25 °C altındaki oda sıcaklığında 4 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma ve seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği takdirde müstahzar hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaz ise kullanım saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve kullanıcı bunları aşmamalıdır.

İnfüzyon enjektörleri

Kullanım sırasında flakona ilk kez iğne ile girilmesinden itibaren 25°C altındaki oda sıcaklığında 6 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ilacın sulandırılması ve seyreltilmesi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleşmediği sürece derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaz ise, kullanımda saklama süresi ve kullanım öncesi şartlar kullanıcının sorumluluğundadır ve 25°C altındaki oda sıcaklığında 6 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan korumak için, orijinal ambalajı içinde saklayınız.
Sulandırılmış ve seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk (halobütil) tıpa ve geçme kapaklı alüminyum conta ile kapatılmış 20 mL cam flakon (Tip 1). 1 kutuda 10 flakon bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Toz, enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı ve ardından elde edilen konsantre kullanımdan hemen önce seyreltilmelidir. Sulandırılan çözelti soluk sarı renkli olup partikül içermez.

ZAVİCEFTA (seftazidim/avibaktam) kombine bir üründür; her bir flakon sabit 4:1 oranında 2 g seftazidim ve 0,5 g avibaktam içerir. Doz önerileri yalnızca seftazidim bileşenine dayanmaktadır.

Çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için standart aseptik teknikler kullanılmalıdır. Dozlar uygun boyutlardaki infüzyon torbasında ya da infüzyon enjektöründe hazırlanabilir.

Parenteral ilaçlar verilmeden önce parçacık varlığı açısından görsel olarak incelenmelidir.

Her bir flakon yalnızca bir kullanım içindir.

Tüm kullanılmamış ürünler ya da atık maddeler ülke gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

İlacın sulandırılmasına başlanması ile intravenöz infüzyon için hazırlıkların tamamlanması arasında geçen toplam süre 30 dakikayı geçmemelidir.

Erişkin ve pediatrik dozların İNFÜZYON TORBASINDA ve İNFÜZYON ENJEKTÖRÜNDE hazırlanması için talimatlar:

NOT: Aşağıda yer alan işlem son seftazidim konsantrasyonu 8-40 mg/mL olan bir infüzyon çözeltisinin hazırlanmasındaki aşamaları tanımlamaktadır. Bu adımlara başlamadan önce tüm hesaplamalar tamamlanmalıdır. **3-12 ay yaş grubundaki pediatrik hastalar için** 20 mg/mL konsantrasyonunda (pek çok durum senaryosu için yeterli konsantrasyon) bir çözeltinin hazırlanmasının aşamaları ayrıca ayrıntılı olarak verilmiştir.

1. Sulandırılmış çözeltinin (167,3 mg/mL seftazidim) hazırlanması:

- Enjektörün iğnesini flakon kapağından içeri sokunuz ve 10 mL steril enjeksiyonluk su enjekte ediniz.
- İğneyi geri çekiniz ve berrak bir çözelti oluşana kadar flakonun sallayınız.

- c) Ürün çözüldükten **sonra** iç basıncı azaltmak için havayı boşaltmak üzere flakonun kapağından bir iğne daha sokunuz (ürünün sterilitesini korumak için bu önemlidir).
2. İnfüze edilecek **son çözeltinin** hazırlanması (son çözeltide seftazidim konsantrasyonu **8-40 mg/mL'dir**):
- a) İnfüzyon torbası: Sulandırılan çözeltiyi daha da seyreltmek için; gerektiği şekilde hesaplanan hacimdeki sulandırılmış çözeltiyi aşağıda belirtilenlerden birini içeren infüzyon torbasına aktarın: sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti, dekstroz 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk çözelti, ya da Ringer Laktat çözeltisi.
- b) İnfüzyon enjektörü: Sulandırılan çözeltiyi daha da seyreltmek için gerektiği şekilde hesaplanan hacimdeki sulandırılmış çözeltiyi yeterli hacimde çözücü ile birlikte (sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya dekstroz 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk çözelti) bir infüzyon enjektörüne aktarınız.

Aşağıda yer alan Tablo 3'e bakınız.

Tablo 3: İNFÜZYON TORBASINDA ya da İNFÜZYON ENJEKTÖRÜNDE erişkin ve pediatrik Zavicefta dozlarının hazırlanması.

| Zavicefta Dozu (seftazidim) ¹ | Sulandırılmış flakondan çekilen hacim | İnfüzyon torbasında seyreltikten sonra son hacim ² | İnfüzyon enjektöründeki son hacim |
|--|---|---|---|
| 2 g | Tüm içerik (toplam 12 mL) | 50 mL - 250 mL | 50 mL |
| 1g | 6 mL | 25 mL - 125 mL | 25 mL - 50 mL |
| 0,75 g | 4,5 mL | 19 mL - 93 mL | 19 mL - 50 mL |
| Tüm diğer dozlar | Gereken doza göre hesaplanan hacim (mL): Doz (mg seftazidim) ÷ 167,3 mg/mL seftazidim | Hacim (mL) mevcut infüzyon torbasının hacmine ve tercih edilen son konsantrasyona göre değişecektir (8-40 mg/mL seftazidim olmalıdır) | Hacim (ml) mevcut infüzyon enjektörünün hacmine ve tercih edilen son konsantrasyona göre değişecektir (8-40 mg/mL seftazidim olmalıdır) |

¹ Yalnızca seftazidim bileşenine göre.

² 2-8 C°'de 12 saate kadar ve ardından 25 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta stabilite elde etmek için 8 mg/ml'lik final seftazidim konsantrasyonu elde edecek şekilde seyreltilme yapılmalıdır (örneğin 2 g seftazidim dozu 250 mL'de, 1 g seftazidim dozu 125 mL'de, 0.75 g seftazidim dozu 93 mLde sulandırılabilir). Diğer tüm seftazidim konsantrasyonları (> 8 mg/mL ila 40 mg/mL), 25°C'den fazla olmayan sıcaklıkta 4 saate kadar kullanım stabilitesine sahiptir.

3-12 ay yaş grubu pediatrik hastalarda İNFÜZYON ENJEKTÖRÜNDE Zavicefta'nın hazırlanması:

NOT: Aşağıda yer alan işlem son seftazidim konsantrasyonu 20 mg/mL olan (pek çok durum senaryosu için yeterli konsantrasyon) bir infüzyon çözeltisinin hazırlanmasındaki aşamaları tanımlamaktadır. Alternatif konsantrasyonlar hazırlanabilir ancak son konsantrasyon aralığı 8-40 mg/ml aralığında olmalıdır.

1. **Sulandırılmış çözeltinin (167,3 mg/mL seftazidim) hazırlanması:**
 - a) Enjektörün iğnesini flakon kapağından içeri sokunuz ve 10 ml steril enjeksiyonluk su enjektörde ediniz.
 - b) İğneyi geri çekiniz ve berrak bir çözelti oluşana kadar flakonun sallayınız.
 - c) Ürün çözündükten **sonra** iç basıncı azaltmak için havayı boşaltmak üzere flakonun kapağından bir iğne daha sokunuz (ürünün sterilitesini korumak için bu önemlidir).
2. Son konsantrasyonu **20 mg/ mL** seftazidim olan **son çözeltinin** hazırlanması:
 - a) Sulandırılan çözeltiyi daha da seyreltmek için gerektiği şekilde hesaplanan hacimdeki sulandırılmış çözeltiyi yeterli hacimde çözücü ile birlikte (sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya dekstroz 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk çözelti) bir infüzyon enjektörüne aktarınız.
 - b) Hesaplamaların doğrulanması için aşağıda yer alan Tablo 4'e bakınız. Gösterilen değerler yaklaşık olup gerektiği şekilde derecelendirilmiş enjektörde en yakın derecelendirme işaretine yuvarlama yapılabilir. Bu tablonun tüm olası hesaplanan dozları İÇERMEDİĞİNİ ancak hesaplamaların doğrulanması için yaklaşık hacmin tahmin edilmesinde kullanılabileceğini dikkate alınız.

Tablo 4: 3-12 aylık pediatrik hastalarda ZAVİCEFTA'nın (son seftazidim kontrasyonu 20 mg/mL) hazırlanması

| Yaş | Kreatinin klirensi (mL/dak./1,73 m ²) ve Zavicefta Dozu (mg/kg) ¹ | Vücut ağırlığı (kg) | Doz (mg seftazidim) | Flakondan çekilen sulandırılmış çözeltinin hacmi (mL) | Karıştırmak için eklenecek çözeltinin hacmi (mL) |
|--------------|--|---------------------|---------------------|---|--|
| 6 ay - 12 ay | > 50 mL/dak./1,73 m ² 50 mg/kg Seftazidim | 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 |
| | 31- 50 mL/dak./1,73 m ² 25 mg/kg Seftazidim | 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 |
| | 16- 30 mL/dak./1,73 m ² 18,75 mg/kg Seftazidim | 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 ay- < 6 ay | > 50 mL/dak./1,73 m² 40 mg/kg Seftazidim | 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 |
| | | 31- 50 mL/dak./1,73 m² 20 mg/kg Seftazidim | 4 | 80 | 0,48 |
| | 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 |
| | 16- 30 mL/dak./1,73 m² 15 mg/kg Seftazidim | 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 Yalnızca seftazidim bileşenine göre

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/536

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.10.2019
Ruhsat yenileme tarihi: 18.09.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

18.08.2023