

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder ceftazidimpentahydrat svarende til 2 g ceftazidim og avibactamnatrium svarende til 0,5 g avibactam.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 167,3 mg ceftazidim og 41,8 mg avibactam (se pkt. 6.6).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Zavicefta indeholder ca. 146 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zavicefta er indiceret til voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 måneder og derover til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Kompliceret intra-abdominal infektion (cIAI)
- Kompliceret urinvejsinfektion (cUTI), herunder pyelonefritis
- Nosokomial pneumoni (HAP), herunder respiratorassocieret pneumoni (VAP)

Behandling af voksne patienter med bakteriæmi, der er opstået i forbindelse med, eller formodes at være opstået i forbindelse med, infektionerne angivet ovenfor.

Zavicefta er også indiceret til behandling af infektioner forårsaget af aerobe gramnegative mikroorganismer hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 måneder og derover med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Det anbefales, at Zavicefta kun anvendes til behandling af infektioner forårsaget af aerobe Gram-negative mikroorganismer hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 måneder og derover med begrænsede

behandlingsmuligheder efter rådføring med en læge med passende erfaring i håndtering af infektionssygdomme (se pkt. 4.4).

Dosering

Dosering til voksne med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabel 1 viser den anbefalede intravenøse dosis til voksne med estimeret kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 1 Anbefalet dosis til voksne med estimeret CrCl > 50 ml/min¹

Infektionstype	Dosis ceftazidim/avibactam	Hyppighed	Infusions- tid	Behandlings- varighed
cIAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-14 dage
cUTI, herunder pyelonefritis ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	5-10 dage ⁴
HAP/VAP ³	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	7-14 dage
Bakteriæmi forbundet med eller formodet at være forbundet med ovennævnte infektioner	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Behandlingsvarigheden bør bestemmes efter infektionsstedet.
Infektioner forårsaget af aerobe Gram-negative mikroorganismer hos patienter med begrænsede behandlings- muligheder ^{2,3}	2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	Bestemmes efter sværhedsgraden af infektionen, patogenet/patogenerne og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt ⁵

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

³ Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod Gram-positive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

⁴ Den viste samlede behandlingsvarighed kan omfatte intravenøs Zavicefta efterfulgt af passende oral behandling.

⁵ Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta i mere end 14 dage.

Dosering til pædiatriske patienter med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 2 viser den anbefalede intravenøse dosis til pædiatriske patienter med estimeret kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 2: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter med estimeret CrCl¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Infektionstype	Alders-gruppe	Dosis ceftazidim/ avibactam ⁷	Hyppig hed	Infusions tid	Behandlings- varighed
cIAI ^{2,3} ELLER cUTI, herunder pyelonefritis ³ ELLER HAP/VAP ³ ELLER Infektioner forårsaget af aerobe Gram- negative mikroorganismer hos patienter med begrænsede behandlingsmuligh eder (LTO) ^{2,3}	6 måneder til <18 år	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg til maksimalt 2 g/0,5 g	Hver 8. time	2 timer	cIAI: 5 – 14 dage cUTI ⁴ : 5 – 14 dage HAP/VAP: 7 – 14 dage LTO: Bestemmes efter sværhedsgraden af infektionen, patogenet/ patogenerne og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt ⁵
	3 måneder til <6 måneder ⁶	40 mg/kg/ 10 mg/kg	Hver 8. time	2 timer	

¹ CrCl estimeres ved hjælp af Schwartz' formel.

² Skal anvendes i kombination med metronidazol, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at anaerobe patogener bidrager til infektionsprocessen.

³ Skal anvendes i kombination med et antibiotikum, der er aktivt mod Gram-positive patogener, når det er verificeret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

⁴ Den viste samlede behandlingsvarighed kan omfatte intravenøs Zavicefta efterfulgt af passende oral behandling.

⁵ Der er meget begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta i mere end 14 dage.

⁶ Der er begrænset erfaring med anvendelse af Zavicefta til pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 6 måneder (se pkt. 5.2).

⁷ Cefazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisbefalingerne er alene baseret på cefazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl > 50 - ≤ 80 ml/min) (se pkt. 5.2).

Tabel 3 viser de anbefalede dosisjusteringer til voksne med estimeret CrCl ≤ 50 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering til voksne med CrCl ≤ 50 ml/min

Tabel 3: Anbefalet dosis til voksne med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min

Aldersgruppe	Estimeret CrCl (ml/min)	Dosis ceftazidim/avibactam ^{2,4}	Hyppighed	Infusionstid
Voksne	31-50	1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	2 timer
	6-15	0,75 g/0,1875 g	Hver 24. time	2 timer
	Terminal nyresygdom, herunder i hæmodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Hver 48. time	2 timer

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Dosisanbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim og avibactam fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Dosering af Zavicefta på hæmodialysedage skal ske efter afsluttet hæmodialyse.

⁴ Ceftazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisanbefalingerne er alene baseret på ceftazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Tabel 4 og tabel 5 viser de anbefalede dosisjusteringer til pædiatriske patienter med estimeret CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² efter aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosering til pædiatriske patienter ≥ 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 4: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe	Estimeret CrCl (mL/min/1,73 m ²)	Dosis ceftazidim/avibactam ^{2,4}	Hyppighed	Infusionstid
Pædiatriske patient i alderen 2 år til < 18 år	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg til maksimalt 1 g/0,25 g	Hver 8. time	2 timer
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg til maksimalt 0,75 g/0,1875 g	Hver 12. time	
	6-15		Hver 24. time	
	Terminal nyresygdom, herunder i hæmodialyse ³		Hver 48. time	

¹ CrCl estimeret ved anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen.

² Dosisanbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim og avibactam fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Dosering af Zavicefta på hæmodialysedage skal ske efter afsluttet hæmodialyse.

⁴ Ceftazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisbefalingerne er alene baseret på ceftazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Dosering til pædiatriske patienter < 2 år med CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabel 5: Anbefalet dosis til pædiatriske patienter med estimeret CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Aldersgruppe	Estimeret CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis ceftazidim /avibactam ^{2,3}	Hyppighed	Infusionstid
3 til < 6 måneder	31 til 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Hver 8. time	2 timer
6 måneder til < 2 år		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Hver 8. time	
3 til < 6 måneder	16 til 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Hver 12. time	
6 måneder til < 2 år		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Hver 12. time	

¹ Beregnet ved anvendelse af Schwartz' formel.

² Dosisbefalinger er baseret på farmakokinetiske modeller (se pkt. 5.2).

³ Ceftazidim/avibactam er et kombinationspræparat i et fast forhold på 4:1, og dosisbefalingerne er alene baseret på ceftazidim-komponenten (se pkt. 6.6).

Der foreligger utilstrækkelige data til at anbefale et doseringsregime til pædiatriske patienter < 2 år med CrCl < 16 ml/min/1,73 m².

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Zaviceftas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter < 3 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zavicefta administreres via intravenøs infusion over 120 minutter i et passende infusionsvolumen (se pkt. 6.6).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for cefalosporin-antibiotika.

Alvorlig overfølsomhed (fx anafylaktisk reaktion, alvorlig hudreaktion) over for nogen β-laktam-antibiotika (fx penicilliner, monobactamer eller carbapenemer).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner kan forekomme (se pkt. 4.3 og 4.8). I tilfælde af overfølsomhedsreaktion skal Zavicefta straks seponeres, og der skal tages tilstrækkelige forholdsregler for så vidt angår førstehjælp.

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, som udviklede sig til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan føre til myokardieinfarkt, se pkt. 4.8).

Inden behandlingen påbegyndes, skal det fastslås, hvorvidt patienten tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for ceftazidim, over for andre cefalosporiner eller over for andre β -lactam-antibiotika. Der skal udvises forsigtighed, hvis ceftazidim/avibactam gives til patienter med tidligere tilfælde af ikke-alvorlig overfølsomhed over for pencilliner, monobactamer eller carbapenemer.

Clostridioides difficile-associeret diarré

Clostridioides difficile-associeret diarré er indberettet for ceftazidim/avibactam og kan variere i sværhedsgrad fra let til livstruende. Denne diagnose skal overvejes hos patienter, som får diarré under eller efter behandling med Zavicefta (se pkt. 4.8). Seponering af Zavicefta og administrationen af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* skal overvejes. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Nedsat nyrefunktion

Ceftazidim og avibactam udskilles via nyrerne, og dosis bør derfor reduceres i forhold til graden af nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2). Neurologiske sequelae, herunder tremor, myoclonus, ikke-konvulsiv status epilepticus, kramper, encefalopati og koma, er sommetider rapporteret for ceftazidim, når dosis ikke er blevet reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales tæt monitorering af estimeret kreatininclearance. Hos nogle patienter kan kreatininclearance estimeret fra serumkreatinin ændre sig hurtigt, især tidligt i behandlingsforløbet.

Nefrotoksicitet

Samtidig behandling med høje doser af cefalosporiner og nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider eller potente diuretika (fx furosemid) kan påvirke nyrefunktionen negativt.

Direkte antiglobulintest (DAT eller Coombs test) serokonversion og potentiel risiko for hæmolytisk anæmi

Anvendelse af ceftazidim/avibactam kan medføre udvikling af en positiv direkte antiglobulintest (DAT eller Coombs test), der kan interferere med krydsmatching af blod og/eller kan forårsage lægemiddelinduceret immun hæmolytisk anæmi (se pkt. 4.8). Mens DAT-serokonversion hos patienter, der får Zavicefta, var meget hyppig i kliniske studier (det estimerede serokonversionsområde på tværs af fase 3-studier var 3,2 % til 20,8 % hos patienter med en negativ Coombs test ved *baseline* og mindst én opfølgende test), var der ingen evidens for hæmolyse hos patienter, som udviklede positiv DAT under behandlingen. Risikoen for, at der kan opstå hæmolytisk anæmi i forbindelse med behandling med Zavicefta, kan imidlertid ikke udelukkes. Patienter, der får anæmi under eller efter behandling med Zavicefta, skal derfor undersøges for dette.

Begrænsninger i de kliniske data

Kliniske studier af Zaviceftas virkning og sikkerhed er udført for cIAI, cUTI og HAP (herunder VAP).

Komplicerede intra-abdominale infektioner hos voksne

I to studier med patienter med cIAI var den hyppigste diagnose (ca. 42 %) perforeret blindtarm eller periappendiceal absces. Ca. 87 % af patienterne havde APACHE II-score ≤ 10 og 4 % havde bakteriæmi ved *baseline*. 2,1 % (18/857) af de patienter, som fik Zavicefta og metronidazol, og 1,4 % (12/863) af de patienter, der fik meropenem, døde.

I en undergruppe med *baseline*-CrCl 30-50 ml/min døde 16,7 % (9/54) af de patienter, som fik Zavicefta og metronidazol, og 6,8 % (4/59) af de patienter, som fik meropenem. Patienter med CrCl 30-50 ml/min fik en lavere dosis Zavicefta, end der normalt anbefales til patienter i denne undergruppe.

Komplicerede urinvejsinfektioner hos voksne

I to studier med patienter med cUTI deltog 381/1091 (34,9 %) patienter med cUTI uden pyelonefritis, mens 710 (65,1 %) havde akut pyelonefritis (mMITT-population). I alt 81 cUTI-patienter (7,4 %) havde bakteriæmi ved *baseline*.

Nosokomial pneumoni (herunder respiratorassocieret pneumoni) hos voksne

I et enkelt studie med patienter med nosokomial pneumoni havde 280/808 (34,7 %) VAP, og 40/808 (5 %) var bakteriæmiske ved *baseline*.

Patienter med begrænsede behandlingsmuligheder

Anvendelsen af ceftazidim/avibactam til behandling af infektioner, forårsaget af Gram-negative aerobe patogener hos patienter med begrænsede behandlingsmuligheder, er baseret på erfaring med ceftazidim alene og på analyser af de farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer mellem ceftazidim/avibactam (se pkt. 5.1).

Spektrum for aktiviteten af ceftazidim/avibactam

Ceftazidim har ringe eller ingen aktivitet mod de fleste Gram-positive mikroorganismer og anaerobes (se pkt. 4.2 og 5.1). Der bør anvendes supplerende antibiotika, når disse patogener er konstateret, eller der er mistanke om, at de bidrager til infektionsprocessen.

Det hæmmende spektrum for avibactam omfatter mange af de enzymer, der inaktiverer ceftazidim, herunder Ambler klasse A- β -laktamaser og klasse C- β -laktamaser. Avibactam inhiberer ikke klasse B-enzymen (metallo- β -laktamaser) og er ikke i stand til at hæmme mange af klasse D-enzymene (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig brug kan resultere i overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer (fx enterococci, svampe), der kan gøre det nødvendigt at afbryde behandlingen eller tage andre passende foranstaltninger.

Interferens med laboratorieprøver

Ceftazidim kan interferere med kobberreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) til påvisning af glukosuri, medførende falsk positive resultater. Ceftazidim interfererer ikke med enzymbaserede analyser for glukosuri.

Diæt med kontrolleret natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder ca. 146 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 7,3 % af den af WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse (ADD) af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 22,2 % af det af WHO anbefalede maksimale daglige indtag af natrium. Zavicefta har et højt natriumindhold. Dette bør tages i betragtning, når Zavicefta administreres til patienter, som er på diæt med kontrolleret natriumindhold.

Zavicefta kan fortyndes med natriumholdige opløsninger (se pkt. 6.6), og dette bør tages i betragtning med hensyn til den samlede mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

Pædiatrisk population

Der er en potentiel risiko for overdosering, særligt hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til under 12 måneder. Der bør udvises forsigtighed ved beregning af dosens administrationsvolumen (se pkt. 4.9 og 6.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro er avibactam substrat for OAT1- og OAT3-transportører, som kan bidrage til den aktive optagelse af avibactam fra blodfordelingsrummet og derfor påvirke dets udskillelse. Probenecid (en potent OAT-hæmmer) hæmmer denne optagelse med 56 % til 70 % *in vitro* og kan derfor potentielt ændre eliminationen af avibactam. Da der ikke er udført et klinisk interaktionsstudie med avibactam og probenecid, frarådes samtidig administration af avibactam og probenecid.

Avibactam viste ingen betydelig hæmning af CYP-enzymet *in vitro*. Avibactam og ceftazidim viste ingen *in vitro* CYP-induktion ved klinisk relevante koncentrationer. Avibactam og ceftazidim hæmmer ikke de vigtigste renale og hepatiske transportører i det klinisk relevante eksponeringsinterval, og derfor anses interaktionspotentialitet via disse mekanismer for at være lavt.

Kliniske data har vist, at der ikke er interaktion mellem ceftazidim og avibactam, og mellem ceftazidim/avibactam og metronidazol.

Andre typer interaktioner

Samtidig behandling med høje doser af cefalosporiner og nefrotoksiske lægemidler såsom aminoglykosider eller potente diuretika (fx furosemid) kan påvirke nyrefunktionen negativt (se pkt. 4.4).

Chloramphenicol og ceftazidim og andre cefalosporiner har antagonistisk virkning *in vitro*. Den kliniske relevans af dette er ukendt, men på grund af muligheden for antagonisme *in vivo* bør kombinationen undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Indvirkningen af ceftazidim/avibactam på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data fra dyrestudier med ceftazidim. Dyrestudier med avibactam indikerer ikke skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Dyrestudier med ceftazidim indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Dyrestudier med avibactam har vist reproduktionstoksicitet uden evidens for teratogene virkninger (se pkt. 5.3).

Ceftazidim/avibactam bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele overstiger den mulige risiko

Amning

Ceftazidim udskilles i små mængder i human mælk. Det er ikke kendt, om avibactam udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal besluttes, om amning eller behandling med ceftazidim/avibactam skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der kan forekomme bivirkninger (fx svimmelhed), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner efter administration af Zavicefta (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I syv kliniske fase 2- og 3-studier blev 2.024 voksne behandlet med Zavicefta. De hyppigste bivirkninger, der forekom hos $\geq 5\%$ af de patienter, der blev behandlet med Zavicefta, var positiv direkte Coombs test, kvalme og diarré. Kvalme og diarré var normalt af let eller moderat sværhedsgrad.

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er indberettet for ceftazidim alene og/eller identificeret i fase 2- og fase 3-studierne med Zavicefta. Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorierne stammer fra bivirkninger og/eller potentielt klinisk signifikante laboratorieabnormiteter og er defineret i henhold til følgende konventioner:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 6: Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Candidiasis (inklusive vulvovaginal candidiasis og oral candidiasis)	<i>Clostridioides difficile</i> colitis Pseudo-membranøs colitis		
Blod og lymfesystem	Positiv direkte Coombs test	Eosinofili Trombocytose Trombocytopeni	Neutropeni Leukopeni Lymfocytose		Agranulocytose Hæmolytisk anæmi
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed	Paræstesi		
Hjerte					Kounis syndrom ^{a*}
Mave-tarm-kanalen		Diarré Abdominalmerter Kvalme Opkastning	Dysgeusi		
Lever og galdeveje		Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet laktat-dehydrogenase i blodet			Gulsot
Hud og subkutane væv		Makulopapuløst udslæt Urticaria Pruritus			Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Angioødem Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Nyrer og urinveje			Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet urinstof i blodet Akut nyreskade	Tubulointerstitiel nefritis	
Almene symptomer og reaktioner på		Trombose på infusionsstedet			

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
administrationsstedet		Flebitis på infusionsstedet Pyreksi			

* Bivirkning identificeret efter markedsføring.

^aAkut koronart syndrom forbundet med en allergisk reaktion.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen hos pædiatriske patienter er baseret på sikkerhedsdata fra to forsøg, hvor 61 patienter med cIAI (i alderen 3 år til under 18 år) og 67 patienter med cUTI (i alderen 3 måneder til under 18 år) fik Zavicefta. Sikkerhedsprofilen hos disse 128 pædiatriske patienter svarede samlet set til den profil, som blev observeret hos den voksne population med cIAI og cUTI.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Overdosering af ceftazidim/avibactam kan medføre neurologiske sequelae, herunder encefalopati, kramper og koma, som skyldes ceftazidim-komponenten.

Serumniveauet af ceftazidim kan reduceres ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Under en hæmodialyseperiode på 4 timer blev 55 % af avibactamdosen fjernet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle stoffer til systemisk brug, andre beta-laktam-antibiotika, tredje-generations cefalosporiner, ATC-kode: J01DD52

Virkningsmekanisme

Ceftazidim hæmmer bakteriel peptidoglycan-cellevægssyntese efter binding til penicillinbindende proteiner (PBP'er), hvilket medfører bakteriolyse og celledød. Avibactam er en non-β-laktam-β-laktamasehæmmer, der virker ved at danne et covalent addukt med enzymet, som er stabilt over for hydrolyse. Det hæmmer både Ambler klasse A- og klasse C-β-lactamaser og nogle klasse D-enzymmer, herunder β-lactamaser med udvidet

spektrum (ESBL'er), KPC- og OXA-48-carbapenemaser og AmpC-enzymmer. Avibactam hæmmer ikke klasse B-enzymmer (metallo- β -laktamaser) og er ikke i stand til at hæmme mange af klasse D-enzymmerne.

Resistens

Bakterielle resistensmekanismer, der potentielt kunne påvirke ceftazidim/avibactam, omfatter muterede eller erhvervede PBP'er, nedsat permeabilitet af den ydre membran for et af stofferne, aktiv effluks af et af stofferne samt β -lactamaseenzymmer, der er refraktære over for avibactams hæmning, og som kan hydrolysere ceftazidim.

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

Der blev ikke påvist synergisme eller antagonisme i kombinationsstudier *in vitro* med ceftazidim/avibactam og metronidazol, tobramycin, levofloxacin, vancomycin, linezolid, colistin og tigecyclin.

Grænseværdier ved følsomhedsbestemmelse

Grænseværdierne for mindste hæmmende koncentration (MIC), som er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for ceftazidim/avibactam kan ses på dette websted:

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

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

Det er vist, at den antimikrobielle aktivitet af ceftazidim mod specifikke patogener korrelerer bedst med den procentdel af tiden i dosisintervallet, hvor den fri lægemiddelkoncentration er over den mindste hæmmende koncentration for ceftazidim/avibactam (%*f*_T > MIC for ceftazidim/avibactam). For avibactam er PK-PD-indekset den procent af tiden i dosisintervallet, hvor den frie lægemiddelkoncentration er over en tærskelkoncentration (%*f*_T > C_T).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

I kliniske studier er der vist virkning på følgende patogener, som var følsomme for ceftazidim/avibactam *in vitro*.

Komplicerede intra-abdominale infektioner

Gram-negative mikroorganismer

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

Komplicerede urinvejsinfektioner

Gram-negative mikroorganismer

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

Nosokomial pneumoni, herunder respiratorassocieret pneumoni

Gram-negative mikroorganismer

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

Klinisk virkning er ikke fastlagt for følgende patogener, der er relevante ved de godkendte indikationer, selvom *in vitro*-studier antyder, at de ville være følsomme for ceftazidim/avibactam i fravær af erhvervet resistensmekanisme.

Gram-negative mikroorganismer

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

In vitro-data indikerer, at følgende arter ikke er følsomme for ceftazidim/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom og methicillin-resistent)
- Anaerobier
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pædiatrisk population

Zavicefta er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år i to enkeltblindede, randomiserede, komparative, kliniske fase 2-studier, hvoraf det ene blev udført hos patienter med cIAI og det andet hos patienter med cUTI. Det primære formål med begge studier var at vurdere sikkerheden og tolerabiliteten af ceftazidim-avibactam (+/- metronidazol). De sekundære formål omfattede vurdering af farmakokinetik og virkning; virkning udgjorde et deskriptivt endepunkt i begge studier. Klinisk helbredelsesrate ved test-of cure (TOC) (intention to treat (ITT)) var 91,8 % (56/61) for Zavicefta sammenlignet med 95,5 % (21/22) for meropenem hos pædiatriske patienter med cIAI. Mikrobiologisk elimineringsrate ved TOC (mikro-ITT) var 79,6 % (43/54) for Zavicefta sammenlignet med 60,9 % (14/23) for cefepime hos pædiatriske patienter med cUTI.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zavicefta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af cIAI, cUTI, pneumoni og Gram-negative bakterieinfektioner (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Den humane proteinbinding af både ceftazidim og avibactam er henholdsvis ca. 10 % og 8 %. Fordelingsvolumen ved *steady state* for ceftazidim og avibactam var henholdsvis ca. 17 l og 22 l hos raske voksne efter multiple doser på 2 g/0,5 g ceftazidim/avibactam infunderet over 2 timer hver 8. time. Både ceftazidim og avibactam penetrerer ind i epitelvæsken (*epithelial lining fluid* - ELF) i bronkierne hos mennesker i samme udstrækning med koncentrationer på ca. 30 % af plasmakoncentrationen. Koncentration-

tid-profilerne er sammenlignelige for ELF og plasma.

Ceftazidim penetrerer kun i ringe grad den intakte blod-hjerne-barriere. Ceftazidimkoncentrationer på 4-20 mg/l eller højere opnås imidlertid i CSF ved inflammerede meninges. Penetration af avibactam ind i blod-hjerne-barrieren er ikke undersøgt klinisk, men hos kaniner med inflammerede meninges var CSF-eksponeringen af ceftazidim og avibactam henholdsvis 43 % og 38 % af plasma-AUC. Ceftazidim krydser nemt placenta og udskilles i mælk.

Biotransformation

Ceftazidim metaboliseres ikke. Der blev ikke observeret nogen metabolisering af avibactam i humant levermateriale (mikrosomer og hepatocytter). Uomdannet avibactam var den primære lægemiddelrelaterede komponent i humant plasma og urin efter dosering med [¹⁴C]-avibactam.

Elimination

Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for både ceftazidim og avibactam er ca. 2 timer efter intravenøs administration. Ceftazidim udskilles uomdannet i urinen ved glomerulær filtration; ca. 80-90 % af dosen genfindes i urinen inden for 24 timer. Avibactam udskilles uomdannet i urinen med en renal clearance på ca. 158 ml/min, hvilket tyder på aktiv tubulær sekretion ud over glomerulær filtration. Ca. 97 % af avibactamdosen genfindes i urinen, 95 % inden for 12 timer. Mindre end 1 % ceftazidim udskilles via galde, og mindre end 0,25 % avibactam udskilles i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for både ceftazidim og avibactam er omtrent lineær over det undersøgte dosisinterval (0,05 g til 2 g) efter en enkelt intravenøs administration. Der blev ikke observeret nogen væsentlig akkumulering af ceftazidim eller avibactam efter multiple intravenøse infusioner af 2 g/0,5 g ceftazidim/avibactam administreret hver 8. time i op til 11 dage hos raske voksne med normal nyrefunktion.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Eliminationen af ceftazidim og avibactam er nedsat hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Den gennemsnitlige stigning i avibactam-AUC er 3,8 gange og 7 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Let til moderat nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på ceftazidims farmakokinetik hos patienter, som fik 2 g intravenøst hver 8. time i 5 dage, forudsat at nyrefunktionen ikke var nedsat. Ceftazidims farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke fastlagt. Der er ikke foretaget undersøgelser af avibactams farmakokinetik hos patienter med nogen som helst grad af nedsat leverfunktion.

Da ceftazidim og avibactam ikke synes at undergå signifikant hepatisk metabolisme, forventes nedsat leverfunktion ikke at ændre den systemiske clearance af nogen af stofferne i betydelig grad.

Ældre patienter (≥65 år)

Der blev observeret reduceret clearance af ceftazidim hos ældre patienter, hvilket primært skyldes et aldersrelateret fald i den renale clearance af ceftazidim. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for ceftazidim varierede fra 3,5 til 4 timer efter intravenøs bolus af 2 g hver 12. time til ældre patienter i alderen 80 år eller ældre.

Efter en enkelt administration af 500 mg avibactam som en 30-minutters i.v.-infusion var avibactams terminale halveringstid længere hos de ældre, hvilket kan skyldes en aldersrelateret reduktion af den renale clearance.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af ceftazidim og avibactam er blevet vurderet hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år med formodet eller bekræftet infektion efter en enkelt dosis af ceftazidim 50 mg/kg og avibactam 12,5 mg/kg hos patienter med en legemsvægt på < 40 kg eller Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidim 2 g og avibactam 0,5 g) hos patienter med en legemsvægt på \geq 40 kg. Plasmakoncentrationen af ceftazidim og avibactam var ensartet i alle fire alderskohorter i studiet (3 måneder til < 2 år, 2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år). AUC_{0-t} og C_{max}-værdierne for ceftazidim og avibactam i de to ældste kohorter (pædiatriske patienter fra 6 til < 18 år), hvor den farmakokinetiske prøvetagning var mere omfattende, var af samme størrelsesorden som hos raske voksne forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion, som fik Zavicefta 2 g/0,5 g. Data fra dette studie og de to pædiatriske fase 2-studier hos patienter med cIAI og cUTI blev kombineret med farmakokinetiske data fra voksne (fase 1 til fase 3) for at opdatere den farmakokinetiske populationsmodel, som blev anvendt til at gennemføre simulationer for at vurdere den farmakokinetiske/farmakodynamiske målopfyldelse. Resultaterne fra disse simulationer viste, at de anbefalede dosisregimer hos pædiatriske patienter med cIAI, cUTI og HAP/VAP, herunder dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion, resulterede i samme systemiske eksponering og farmakokinetiske/farmakodynamiske målopfyldelse som hos voksne ved den godkendte Zavicefta-dosis på 2 g/0,5 g indgivet over 2 timer hver 8. time.

Der er begrænset erfaring med anvendelse af ceftazidim plus avibactam hos pædiatriske patienter i aldersgrupperne 3 måneder til < 6 måneder. De anbefalede dosisregimer er baseret på simulationer, der er udført ved brug af de endelige farmakokinetiske populationsmodeller. Simulationerne viste, at de anbefalede dosisregimer resulterer i eksponeringer, der er sammenlignelige med eksponeringerne hos andre aldersgrupper, med en farmakokinetisk/farmakodynamisk målopfyldelse > 90 %. Vurderet ud fra dataene fra de gennemførte pædiatriske kliniske studier med de anbefalede dosisregimer er der ingen evidens for over- eller undereksposering hos forsøgsdeltagere i alderen 3 måneder til < 6 måneder.

Der er desuden meget begrænsede data fra pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 2 år med nedsat nyrefunktion (CrCl \leq 50 ml/min/1,73 m²) og ingen data ved svært nedsat nyrefunktion fra de gennemførte pædiatriske kliniske studier. Der blev anvendt farmakokinetiske populationsmodeller for ceftazidim og avibactam til at gennemføre simulationer for patienter med nedsat nyrefunktion.

Køn og race

Ceftazidim/avibactams farmakokinetik påvirkes ikke signifikant af køn eller race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ceftazidim

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ceftazidim.

Avibactam

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med avibactam.

Reproduktionstoksicitet

Hos drægtige kaniner, som fik avibactam i doser på 300 og 1000 mg/kg dagligt, var der en dosisrelateret lavere gennemsnitlig fostervægt og forsinket ossifikation, der potentielt var relateret til maternel toksicitet. Plasma-eksponeringsniveauer ved maternel og føtal NOAEL (100 mg/kg dagligt) indikerer moderate til lave sikkerhedsmargener.

Der blev ikke observeret nogen negative virkninger på embryoføtal udvikling eller fertilitet hos rotter. Efter administration af avibactam til rotter under drægtighed og diegivning var der ingen påvirkning af afkommets overlevelse, vækst eller udvikling, men der var en stigning i forekomsten af udvidelse af nyrebækken og ureter hos under 10 % af rotteafkommet ved maternelle eksponeringer højere end eller lig med ca. 1,5 gange den terapeutiske eksponering hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcarbonat (vandfri)

6.2 Uforligeligheder

Zaviceftas forligelighed med andre lægemidler er ikke blevet klarlagt. Zavicefta bør ikke blandes med eller fysisk tilsættes infusionsvæsker indeholdende andre lægemidler.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Tørt pulver

3 år.

Efter rekonstitution

Efter rekonstitution skal hætteglasset anvendes straks.

Efter fortynding

Infusionsposer

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 (ceftazidim-koncentration på 8 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af op til 4 timer ved højst 25°C.

Hvis den intravenøse opløsning klargøres med de fortyndingsmidler, der er anført i pkt. 6.6 (ceftazidim-koncentration på > 8 mg/ml til 40 mg/ml), er kemisk og fysisk stabilitet under brug vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 4 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overskride det ovenfor nævnte.

Infusionssprøjter

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er vist (fra første anbrud af hætteglasset) i op til 6 timer ved højst 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitution og fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 6 timer ved højst 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml hætteglas (type 1-glas) lukket med en gummiprop (halobutyl) og aluminiumforsegling med en flip-off-hætte.

Lægemidlet leveres i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pulveret skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, og det resulterende koncentrat skal derefter straks fortyndes inden brug. Det rekonstituerede koncentrat er en lysegul opløsning fri for partikler.

Zavicefta (ceftazidim/avibactam) er et kombinationspræparat. Hvert hætteglas indeholder 2 g ceftazidim og 0,5 g avibactam i et fast forhold på 4:1. Dosisanbefalingerne er alene baseret på ceftazidim-komponenten.

Aseptiske standardteknikker skal anvendes til fremstilling og administration af infusionsvæsken. Doser kan fremstilles i en infusionspose eller infusionssprøjte af passende størrelse.

Parenterale lægemidler skal efterses visuelt for partikler før administration.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Det samlede tidsinterval mellem start på rekonstitutionen og færdiggørelse af forberedelsen af den intravenøse infusionsopløsning må ikke overstige 30 minutter.

Anvisninger i fremstilling af doser til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsvæske med en slutkoncentration på 8-40 mg/ml ceftazidim. Alle beregninger skal være udført inden påbegyndelse af disse trin. Der gives også detaljerede trin til fremstilling af en koncentration på 20 mg/ml til **pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder** (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde).

1. Fremstil den rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml ceftazidim):

- a) Stik sprøjtens kanyle ned gennem hætteglassets prop og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.
 - c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanyle gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige infusionsvæske** (slutkoncentrationen skal være **8-40 mg/ml** ceftazidim):
- a) Infusionspose: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning til en infusionspose, der indeholder én af følgende injektionsvæsker: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning.
 - b) Infusionsprøjte: Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionsprøjte.

Se tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Fremstilling af Zavicefta til voksne og pædiatriske patienter i INFUSIONSPOSE eller i INFUSIONSSPRØJTE

Zavicefta Dose (ceftazidim) ¹	Volumen, der skal trækkes ud af det rekonstituerede hætteglas	Endeligt volumen i infusionspose ²	Endeligt volumen i infusionsprøjte
2 g	Hele voluminet (cirka 12 ml)	50 ml til 250 ml	50 ml
1g	6 ml	25 ml til 125 ml	25 ml til 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml til 93 ml	19 ml til 50 ml
Alle andre doser	Volumen (ml) beregnet på baggrund af den nødvendige dosis: Dosis (mg ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml ceftazidim	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionsposes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml ceftazidim)	Volumen (ml) varierer, afhængigt af den tilgængelige infusionsprøjtes størrelse og den foretrukne slutkoncentration (skal være 8-40 mg/ml ceftazidim)

¹ Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

² Fortynd til en slutkoncentration på 8 mg/ml ceftazidim for at få en stabilitet under brug på op til 12 timer ved 2-8 °C efterfulgt af 4 timer ved højst 25°C (dvs. fortynd 2 g ceftazidim-dosis med 250 ml, 1 g ceftazidim-dosis med 125 ml, 0,75 g ceftazidim-dosis med 93 ml osv.). Alle andre ceftazidim-koncentrationer (> 8 mg/ml til 40 mg/ml) har en stabilitet under brug på op til 4 timer ved højst 25°C.

Fremstilling af Zavicefta til brug hos pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder i INFUSIONSPRØJTE:

BEMÆRK: Nedenstående procedure beskriver trinnene til fremstilling af en infusionsopløsning med en slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim (tilstrækkeligt i de fleste tilfælde). Der kan fremstilles andre koncentrationer, men slutkoncentrationen skal være i området 8-40 mg/ml ceftazidim.

1. Fremstil den **rekonstituerede opløsning (167,3 mg/ml ceftazidim)**:
 - a) Stik sprøjtens kanyle ned gennem hætteglassets prop, og injicer 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker.
 - b) Træk kanylen ud, og ryst hætteglasset for at få en klar opløsning.

- c) Når produktet **er blevet opløst**, indsættes der en gasudligningskanyle gennem hætteglassets prop for at lette det indre tryk (dette er vigtigt for at bibeholde præparatets sterilitet).
2. Fremstil den **færdige infusionsopløsning** med en slutkoncentration på **20 mg/ml** ceftazidim.
- d) Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere ved at overføre et korrekt beregnet volumen af den rekonstituerede opløsning sammen med et passende volumen af injektionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller dextrose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske) til en infusionsprøjte.
- e) Beregninger kan kontrolleres ud fra tabel 8, 9 eller 10 nedenfor. De viste værdier er omtrentlige, og det kan være nødvendigt at runde op eller ned til den nærmeste målestreg på en sprøjte i korrekt størrelse. Bemærk, at tabellerne IKKE omfatter alle potentielle beregnede doser, men de kan anvendes til at estimere det omtrentlige volumen for at kontrollere beregningen.

Tabel 8: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med kreatininclearance (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 50 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 40 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

Tabel 9: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 31 til 50 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 25 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 20 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

Tabel 10: Fremstilling af Zavicefta (slutkoncentration på 20 mg/ml ceftazidim) til pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 måneder med CrCl på 16 til 30 ml/min/1,73 m²

Alder og Zavicefta-dosis (mg/kg) ¹	Legemsvægt (kg)	Dosis (mg ceftazidim)	Volumen af rekonstitueret opløsning, der skal trækkes ud af hætteglasset (ml)	Volumen af injektionsvæske, der skal tilføjes til opblanding (ml)
6 måneder til 12 måneder 18,75 mg/kg ceftazidim	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 måneder til < 6 måneder 15 mg/kg ceftazidim	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 Baseret på ceftazidim-komponenten alene.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1109/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2016

Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. januar 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.