

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zavicefta 2 g / 0,5 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää keftatsidiimipentahydraattia määrän, joka vastaa 2 g keftatsidiimia, ja avibaktaaminatriumia määrän, joka vastaa 0,5 g avibaktaamia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 167,3 mg keftatsidiimia ja 41,8 mg avibaktaamia (ks. kohta 6.6).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Zavicefta sisältää noin 146 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai keltainen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zavicefta on tarkoitettu aikuisille ja 3 kuukauden ikäisille ja vanhemmille pediatriisille potilaille seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoitunut vatsansisäinen infektio
- komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien
- sairaalakeuhkokuume, ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien

Aikuisille johonkin edellä mainituista infektiosta liittyvän tai liittyväksi epäillyn bakteremian hoitoon.

Zavicefta on tarkoitettu myös aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisilla ja 3 kuukauden ikäisillä ja vanhemmilla pediatriisilla potilailla, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Viralliset suositukset bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

On suositeltavaa, että Zavicefta-hoitoa ei käytetä aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisille eikä 3 kuukauden ikäisille ja vanhemmille pediatriisille potilaille, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja, ennen kuin hoidosta on keskusteltu infektioautien hoitoon riittävästi perehtyneen lääkärin kanssa (ks. kohta 4.4).

## Annostus

*Annostus aikuisille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on > 50 ml/min*

Taulukossa 1 on esitetty suositellut laskimonsisäiset annokset aikuisille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 1: Suositellut annokset aikuisille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min<sup>1</sup>

Infektiotyyppi	Keftatsidiimin/avibaktaamin annos	Antoväli	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio <sup>2,3</sup>	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	5–14 vuorokautta
Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien <sup>3</sup>	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	5–10 vuorokautta <sup>4</sup>
Sairaalakeuhkokuume / ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume <sup>3</sup>	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	7–14 vuorokautta
Johonkin edellä mainituista infektioista liittyvä tai liittyväksi epäilty bakteremia	2 g/0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	Hoidon kesto määräytyy infektion sijainnin mukaan.
Aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamat infektiot potilailla, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja <sup>2,3</sup>	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	Määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilan kehittymisen mukaan <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin käyttäen Cockcroft-Gaultin kaavaa.

<sup>2</sup> Käytettäväksi yhdessä metronidatsolin kanssa, kun tiedetään tai epäillään anaerobisten patogeeneiden osaltaan edistävän infektiota.

<sup>3</sup> Käytettäväksi yhdessä grampositiivisiin patogeeneihin tehoavan antibakteerisen aineen kanssa, kun grampositiivisten patogeeneiden tiedetään tai epäillään osaltaan edistävän infektiota.

<sup>4</sup> Mainittu kokonaiskesto saattaa sisältää laskimonsisäisen Zavicefta-hoidon ja sen jälkeen asianmukaisen suun kautta otettavan lääkityksen.

<sup>5</sup> Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

*Annostus pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Taulukossa 2 on esitetty suositellut laskimonsisäiset annokset pediatriisille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 2: Annostus pediatriisille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma<sup>1</sup> on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Infektiotyyppe	Ikäryhmä	Keftatsidiimin/ avibaktaamin annos <sup>7</sup>	Antoväli	Infuusio- aika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio <sup>2,3</sup> TAI Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien <sup>3</sup>	6 kuukautta – < 18 vuotta	<b>50 mg/kg / 12,5 mg/kg enintään 2 g / 0,5 g</b>	joka 8. tunti	2 tuntia	Komplisoitunut vatsansisäinen infektio: 5– 14 vuorokautta  Komplisoitunut virtsatieinfektio <sup>4</sup> : 5– 14 vuorokautta
			joka 8. tunti	2 tuntia	
TAI Sairaala- keuhkokuume / ventilaattori- hoitoon liittyvä keuhkokuume <sup>3</sup>  TAI Aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamat infektiot potilailla, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja <sup>2,3</sup>	3 kuukautta – < 6 kuukautta <sup>6</sup>	<b>40 mg/kg / 10 mg/kg</b>	joka 8. tunti	2 tuntia	Sairaala- keuhkokuume / ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume: 7– 14 vuorokautta  Potilaat, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja: Määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilan kehittymisen mukaan <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin käyttäen Schwartzin kaavaa.

<sup>2</sup> Käytettäväksi yhdessä metronidatsolin kanssa, kun tiedetään tai epäillään anaerobisten patogeeneiden osaltaan edistävän infektiota.

<sup>3</sup> Käytettäväksi yhdessä grampositiivisiin patogeeneihin tehoavan antibakteerisen aineen kanssa, kun grampositiivisten patogeeneiden tiedetään tai epäillään osaltaan edistävän infektiota.

<sup>4</sup> Mainittu kokonaiskesto saattaa sisältää laskimonsisäisen Zavicefta-hoidon ja sen jälkeen asianmukaisen suun kautta otettavan lääkityksen.

<sup>5</sup> Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

<sup>6</sup> Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä 3 kuukauden – < 6 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden hoitoon on vähän (ks. kohta 5.2).

<sup>7</sup> Keftatsidiimi/avibaktaami on yhdistelmävalmiste vakiosuhteessa 4:1. Annostussuositukset perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin (ks. kohta 6.6).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuma > 50 – ≤ 80 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Taulukossa 3 on esitetty suositeltavat annosmuutokset aikuisille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on

≤ 50 ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

*Annostus aikuisille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min*

Taulukko 3: Suositeltu annos aikuisille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma<sup>1</sup> on ≤ 50 ml/min

Ikäryhmä	Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Keftatsidiimin/avibaktaamin annos <sup>2,4</sup>	Antoväli	Infuusioaika
Aikuiset	31–50	<b>1 g / 0,25 g</b>	joka 8. tunti	2 tuntia
	16–30	<b>0,75 g / 0,1875 g</b>	joka 12. tunti	
	6–15		joka 24. tunti	
	Loppuvaiheen munuaissairaus, mukaan lukien hemodialyysihoido <sup>3</sup>		joka 48. tunti	

<sup>1</sup> Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin Cockcroft-Gaultin kaavalla

<sup>2</sup> Annossuosituksot perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

<sup>3</sup> Keftatsidiimi ja avibaktaami poistuvat hemodialyysissä (ks. kohta 4.9 ja 5.2). Hemodialyysipäivinä Zavicefta on annettava hemodialyysin jälkeen.

<sup>4</sup> Keftatsidiimi/avibaktaami on yhdistelmävalmiste vakiosuhteessa 4:1. Annostussuosituksot perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin (ks. kohta 6.6).

Taulukoissa 4 ja 5 on esitetty ikäryhmittäin suositeltavat annosmuutokset pediatriisille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

*Annostus ≥ 2-vuotiaille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Taulukko 4: Suositeltu annos pediatriisille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma<sup>1</sup> on ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Ikäryhmä	Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Keftatsidiimin/avibaktaamin annos <sup>2,4</sup>	Antoväli	Infuusioaika
Pediatriiset potilaat, ikä 2 vuotta – < 18 vuotta	31–50	<b>25 mg/kg / 6,25 mg/kg</b> <b>enintään</b> <b>1 g / 0,25 g</b>	joka 8. tunti	2 tuntia
	16–30	<b>18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg</b> <b>enintään</b> <b>0,75 g / 0,1875 g</b>	joka 12. tunti	
	6–15		joka 24. tunti	
	Loppuvaiheen munuaissairaus, mukaan lukien hemodialyysihoido <sup>3</sup>		joka 48. tunti	

<sup>1</sup> Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin Schwartzin kaavalla

<sup>2</sup> Annossuosituksot perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

<sup>3</sup> Keftatsidiimi ja avibaktaami poistuvat hemodialyysissä (ks. kohta 4.9 ja 5.2). Hemodialyysipäivinä Zavicefta on annettava hemodialyysin jälkeen.

<sup>4</sup> Keftatsidiimi/avibaktaami on yhdistelmävalmiste vakiosuhteessa 4:1. Annostussuosituksot perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin (ks. kohta 6.6).

Annostus < 2-vuotiaille pediatriksille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Taulukko 5: Suositeltu annos pediatriksille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma<sup>1</sup> on  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Ikäryhmä	Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Keftatsidiimin/avibaktaamin annos <sup>2,3</sup>	Antoväli	Infuusioaika
3 – < 6 kuukautta	31–50	<b>20 mg/kg / 5 mg/kg</b>	joka 8. tunti	2 tuntia
6 kuukautta – < 2 vuotta		<b>25 mg/kg / 6,25 mg/kg</b>	joka 8. tunti	
3 – < 6 kuukautta	16–30	<b>15 mg/kg / 3,75 mg/kg</b>	joka 12. tunti	
6 kuukautta – < 2 vuotta		<b>18,75 mg/kg / 4,7 mg/kg</b>	joka 12. tunti	

<sup>1</sup> Laskettu Schwartzin kaavalla

<sup>2</sup> Annossuositukset perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

<sup>3</sup> Keftatsidiimi/avibaktaami on yhdistelmävalmiste vakiosuhteessa 4:1. Annostussuositukset perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin (ks. kohta 6.6).

Annossuosituksen antamiseksi < 2-vuotiaille pediatriksille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole riittävästi tietoja.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriksiset potilaat*

Zavicefta-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 3 kuukauden ikäisten pediatriksien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

#### Antotapa

Laskimoon.

Zavicefta annetaan infuusiona laskimoon 120 minuutin aikana käyttäen asianmukaista infuusiotilavuutta (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin kefalosporiinantibiootille.

Vaikea yliherkkyys (kuten anafylaktinen reaktio tai vaikea ihoreaktio) jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamiantibiootille (kuten penisilliineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Yliherkkyyshäiriöt

Vakavat ja joskus kuolemaan johtavat yliherkkyyshäiriöt ovat mahdollisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyshäiriö, Zavicefta-hoito täytyy keskeyttää välittömästi ja on aloitettava tarvittavat hätätoimenpiteet.

On raportoitu yliherkkyyshäiriöitä, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepalvaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista on varmistettava, onko potilaalla ilmennyt aiemmin yliherkkyyshäiriöitä keftatsidiimille, muille kefalosporiineille tai jonkin muun tyyppiselle beetalaktaamiantibiootille. On noudatettava varovaisuutta, jos keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmää annetaan potilaalle, jolla on aiemmin ilmennyt lievä tai kohtalainen yliherkkyyshäiriö penisilliineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille.

### *Clostridioides difficilen* aiheuttama ripuli

*Clostridioides difficilen* aiheuttamaa ripulia on ilmoitettu keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan. Tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee ripulia Zavicefta-hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaisessa tilanteessa on harkittava Zavicefta-hoidon keskeyttämistä ja spesifistä hoitoa *Clostridioides difficile* -infektioon. Peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita ei pidä antaa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Keftatsidiimi ja avibaktaami poistuvat munuaisten kautta, joten annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2). Neurologisia jälkiseurauksia, kuten vapinaa, myoklonusta, ei-kouristuksellisia epileptisiä sarjakohtauksia, kouristuksia, enkefalopatiaa ja koomaa, on joskus ilmoitettu keftatsidiimin käytön yhteydessä, kun annosta ei ole pienennetty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, arvioitua kreatiniinipuhdistumaa on seurattava tarkasti, sillä joillakin potilailla seerumin kreatiniinin perusteella arvioitava kreatiniinipuhdistuma voi muuttua nopeasti, erityisesti infektion hoidon alkuvaiheessa.

### Munuaistoksisuus

Samanaikainen hoito suurilla annoksilla kefalosporiineja ja nefrotoksisia lääkevalmisteita, kuten aminoglykosideja tai voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia), saattaa vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan.

### Suoran antiglobuliinikokeen (DAGT eli Coombsin koe) serokonversio ja mahdollinen hemolyyttisen anemian riski

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän käyttö saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (DAGT eli Coombsin koe), mikä saattaa vaikuttaa veren ristikokeeseen ja/tai johtaa lääkeaineiden aiheuttamaan immunoheimolettiseen anemiaan (ks. kohta 4.8). Vaikka DAGT-serokonversio oli kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleinen Zavicefta-valmistetta saaneilla potilailla (arvioitu serokonversion vaihteluväli vaiheen 3 tutkimuksissa oli 3,2–20,8 % potilailla, joille oli lähtötilanteessa saatu negatiivinen tulos Coombsin kokeessa ja ainakin yhdessä seurantakokeessa), viitteitä hemolyysistä ei todettu potilailla, joilla todettiin positiivinen tulos suorassa antiglobuliinikokeessa hoidon aikana. Hemolyyttisen anemian mahdollisuutta Zavicefta-hoidon yhteydessä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Potilaat, joilla ilmenee anemiaa Zavicefta-hoidon aikana tai sen jälkeen, on tutkittava tämän mahdollisuuden varalta.

### Kliinisiä tietoja koskevat rajoitukset

Zavicefta-valmisteella on tehty vain komplisoituneeseen vatsansisäiseen infektiin, komplisoituneeseen virtsatieinfektiin ja sairaalakeuhkokuumeeseen (mukaan lukien ventilaattorihoitoon liittyvään keuhkokuumeeseen) liittyviä tehoa ja turvallisuutta koskevia kliinisiä tutkimuksia.

#### *Aikuisten komplisoituneet vatsansisäiset infektiot*

Kahdessa komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa yleisin diagnoosi (noin 42 %) oli umpilisäkkeen puhkeaminen tai umpilisäkkeen vieruspaise. Noin 87 %:lla potilaista APACHE II -pistemäärä oli  $\leq 10$  ja 4 %:lla oli lähtötilanteessa bakteremia.

Zavicefta-valmistetta ja metronidatsolia saaneista potilaista 2,1 % (18/857) ja meropeneemia saaneista potilaista 1,4 % (12/863) kuoli.

Alaryhmässä, jossa potilaiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–50 ml/min, Zavicefta-valmistetta ja metronidatsolia saaneista potilaista 16,7 % (9/54) ja meropeneemia saaneista potilaista 6,8 % (4/59) kuoli. Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–50 ml/min, saivat pienempää Zavicefta-annosta kuin tälle potilaiden alaryhmälle tällä hetkellä suositeltu annos on.

#### *Aikuisten komplisoituneet virtsatieinfektiot*

Kahdessa komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa 381 potilaalla (34,9 %) 1 091 potilaasta oli tutkimuksen alkaessa komplisoitunut virtsatieinfektio, mutta ei pyelonefriittiä, ja 710 potilaalla (65,1 %) oli tutkimuksen alkaessa akuutti pyelonefriitti (mMITT-populaatio). Yhteensä 81 potilaalla (7,4 %), joilla oli komplisoitunut virtsatieinfektio, oli lähtötilanteessa bakteremia.

#### *Aikuisten sairaalakeuhkokuume (ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume mukaan lukien)*

Yhdessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli sairaalasyntyinen keuhkokuume, 280 potilaalla (34,7 %) 808 potilaasta oli lähtötilanteessa ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume ja 40 potilaalla (5 %) 808 potilaasta oli lähtötilanteessa bakteremia.

#### *Potilaat, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja*

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän käyttö potilaille, joilla on gramnegatiivisen aerobisen patogeenin aiheuttama infektio ja joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja, perustuu kokemukseen keftatsidiimin käytöstä yksinään ja keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmää käyttäen tehtyihin farmakokineettis-farmakodynaamisen suhteen analyysiin (ks. kohta 5.1).

### Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän vaikutuskirjo

Keftatsidiimilla on vähäinen tai olematon vaikutus useimpia grampositiivisia organismeja ja anaerobeja vastaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.1). Kun näiden patogeenien tiedetään tai epäillään osaltaan edistävän infektiota, on käytettävä lisäksi muita antibakteerisia aineita.

Avibaktaamin inhibitospektri sisältää monia keftatsidiimia inaktivoivia entsyymejä, kuten Ambler-luokan A beetalaktamaaseja ja luokan C beetalaktamaaseja. Avibaktaami ei estä luokan B entsyymejä (metallobeetalaktamaaseja) eikä se pysty estämään monia luokan D entsyymejä (ks. kohta 5.1).

### Ei-herkät organismit

Pitkäaikainen käyttö saattaa johtaa ei-herkkien organismien (kuten enterokokkien ja sienten) liikkasvuun, jonka vuoksi hoito voidaan joutua keskeyttämään tai tarvitaan muita asianmukaisia toimenpiteitä.

### Laboratoriokokeisiin liittyvät häiriöt

Keftatsidiimi saattaa vaikuttaa glukosurian toteamiseen käytettäviin kuparin pelkistymiseen perustuviin menetelmiin (Benedict, Fehling ja Clinitest) ja aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia. Keftatsidiimi ei vaikuta entsyymipohjaisiin glukosuriatesteihin.

## Vähäsuolainen ruokavalio

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 146 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 7,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista (RDI) aikuisille.

Tämän valmisteen suurin vuorokausiannos vastaa 22 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Zavicefta katsotaan suuren natriummäärän sisältäväksi. Tämä on otettava huomioon annettaessa Zavicefta-valmistetta vähäsuolaista ruokavaliota noudattaville potilaille.

Zavicefta voidaan laimentaa natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 6.6), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

## Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, jotka ovat iältään 3 kuukaudesta alle 12 kuukauden ikäisiin, on erityisesti mahdollinen yliannostuksen riski. Annettavan annoksen tilavuus on laskettava huolellisesti (ks. kohdat 4.9 ja 6.6).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Avibaktaami on OAT1- ja OAT3-kuljettajaproteiinien substraatti *in vitro*, mikä saattaa edistää avibaktaamin aktiivista soluunottoa veritilasta ja siten vaikuttaa sen erittymiseen. Probenesidi (voimakas OAT:n estäjä) estää tätä soluunottoa 56–70-prosenttisesti *in vitro*, joten se pystyy muuttamaan avibaktaamin eliminaatiota. Avibaktaamilla ja probenesidilla ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia, joten avibaktaamin ja probenesidin samanaikaista antamista ei suositella.

Avibaktaamin ei ole todettu merkittävästi estävän sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymejä *in vitro*. Avibaktaami ja keftatsidiimi eivät indusoineet sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymejä *in vitro* kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Avibaktaami ja keftatsidiimi eivät estä merkittäviä munuaisten tai maksan kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävällä altistusalueella, joten näihin mekanismeihin perustuvan yhteisvaikutuksen mahdollisuuden katsotaan olevan vähäinen.

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että keftatsidiimin ja avibaktaamin tai keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän ja metronidatsolin välillä ei ole yhteisvaikutuksia.

#### *Muun tyyppiset yhteisvaikutukset*

Samanaikainen hoito suurilla annoksilla kefalosporiineja ja nefrotoksisia lääkevalmisteita, kuten aminoglykosideja tai voimakkaita diureetteja (kuten furosemidia), saattaa vaikuttaa haitallisesti munuaisten toimintaan (ks. kohta 4.4).

Kloramfenikoli vaikuttaa antagonistisesti keftatsidiimiin ja muihin kefalosporiineihin *in vitro*. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunnetta, mutta mahdollisen *in vivo* -antagonismin vuoksi tätä lääkeyhdistelmää on vältettävä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Keftatsidiimilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Avibaktaamilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ilman merkkejä teratogeenisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

Keftatsidiimia/avibaktaamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

## Imetys

Keftatsidiimia erittyä ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Ei tiedetä, erittyykö avibaktaami ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko keftatsidiimi/avibaktaamihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Keftatsidiimilla tehdyistä eläinkokeista ei ole saatavilla tietoja. Avibaktaamilla tehdyt eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Zavicefta-valmisteen annon jälkeen saattaa ilmetä haittavaikutuksia (kuten heitehuimausta), joka saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa 2 024 aikuista sai Zavicefta-hoitoa. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita ilmeni vähintään 5 %:lla Zavicefta-valmistetta saaneista potilaista, olivat positiivinen tulos Coombsin kokeessa, pahoinvointi ja ripuli. Pahoinvointi ja ripuli olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu pelkän keftatsidiimin käytön yhteydessä ja/tai todettu Zavicefta-valmisteella tehtyjen vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet on saatu haittavaikutuksista ja/tai mahdollisesti kliinisesti merkittävistä poikkeavuuksista laboratorioskokeissa, ja ne on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1 / 10\ 000$ ,  $< 1 / 1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 6: Haittavaikutusten esiintymistiheydet elinjärjestelmittäin

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot		Kandidiaasi (ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ja sammas)	<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti Pseudomembran oottinen koliitti		
Veri ja imukudos	Suoran Coombsin kokeen positiivinen tulos	Eosinofilia Trombosytoosi Trombosytopenia	Neutropenia Leukopenia Lymfositosi		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus	Parestesia		
Sydän					Kounisin oireyhtymä <sup>a</sup> , *
Ruoansulatuselimestö		Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Makuhäiriöt		
Maksa ja sappi		Kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot  Kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot  Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus  Kohonneet gammaglutamylitransferaasiarvot  Kohonneet veren laktaattidehydrogenasiarvot			Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudus		Makulopapulaarinen ihottuma  Nokkosihottuma  Kutina			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi  Stevens-Johnsonin oireyhtymä  Erythema multiforme  Angioedeema  Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
Munuaiset ja virtsatie			Kohonnut veren kreatiniiniarvo  Kohonnut veren ureapitoisuus	Tubulointerstitiaalinen nefriitti	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			Akuutti munuaisvaurio		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusiokohdan tromboosi Infuusiokohdan laskimotulehdus Kuume			

\* Haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen.

<sup>a</sup> Allergiseen reaktioon liittyvä äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita koskeva turvallisuusarvio perustuu kahden tutkimuksen turvallisuustietoihin. Kyseisessä tutkimuksessa Zavicefta-hoitoa sai 61 potilasta (ikä 3 vuodesta alle 18 vuoteen), joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio, ja 67 potilasta (ikä 3 kuukaudesta alle 18 vuoteen), joilla oli komplisoitunut virtsatieinfektio. Näiden 128 pediatrisen potilaan turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin on havaittu aikuispotilailla, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio tai komplisoitunut virtsatieinfektio.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Keftatsidiimi/avibaktaamiyliannostuksella voi olla keftatsidiimikomponentin aiheuttamia neurologisia jälkiseurauksia, kuten enkefalopatiaa, kouristuksia ja kooma.

Seerumin keftatsidiimipitoisuutta voidaan pienentää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Neljän tunnin pituisen hemodialyysijakson aikana avibaktaamiannoksesta poistui 55 %.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, kolmannen sukupolven kefalosporiinit, ATC-koodi: J01DD52

### Vaikutusmekanismi

Keftatsidiimi estää bakteerisolun seinämän peptidoglykaanin synteesiä sitoutumalla penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP), mikä johtaa bakteerisolun hajoamiseen ja kuolemaan. Avibaktaami on ei-beetalaktaami beetalaktamaasin estäjä, jonka vaikutus perustuu siihen, että se muodostaa entsyymin kanssa kovalenttisen adduktiin, joka ei hydrolysoitu. Se estää sekä Ambler-luokan A että luokan C beetalaktamaaseja ja joitakin luokan D entsyymejä, kuten laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaasia (KPC) ja OXA-48-karbapenemaaseja, sekä AmpC-entsyymejä. Avibaktaami ei estä luokan B entsyymejä (metallobeetalaktamaaseja) eikä se pysty estämään monia luokan D entsyymejä.

### Resistenssi

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmää mahdollisesti koskevat bakteerien resistenssimekanismit perustuvat mutatoituneisiin tai hankinnaisiin penisilliiniä sitoviin proteiineihin, toisen yhdisteen heikentyneeseen ulkokalvon läpäisevyyteen, toisen yhdisteen aktiiviseen effluksiin tai beetalaktamaaseihin, jotka ovat refraktorisia avibaktaamilla aikaansaadulle inhibitiolle ja pystyvät hydrolysoimaan keftatsidiimia.

### Antibakteerinen vaikutus käytettäessä yhdistelmänä muiden antibakteeristen aineiden kanssa

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmällä sekä metronidatsolilla, tobramysiinilla, levofloksasiinilla, vankomysiinilla, linetsolidilla, kolistiinilla ja tigesykliinilla tehdyissä *in vitro* -lääkeyhdistelmätutkimuksissa ei ole osoitettu synergiaa eikä antagonismia.

### Herkkyydestien raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit keftatsidiimi/avibaktaamille, ja ne luetellaan täällä:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Keftatsidiimin tiettyjä patogeeneja vastaan kohdistuvan antimikrobisen aktiivisuuden on osoitettu korreloivan parhaiten ajan (prosentteina) kanssa, jolloin vapaan lääkkeen pitoisuus on annosvälin aikana suurempi kuin keftatsidiimin/avibaktaamin pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus (%  $fT >$  keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän MIC). Avibaktaamin farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi on aika (prosentteina), jolloin vapaan lääkkeen pitoisuus on annosvälin aikana kynnyspitoisuutta suurempi (%  $fT > C_T$ ).

### Kliininen teho tiettyjä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu teho seuraavia patogeeneja vastaan, jotka olivat herkkiä keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmälle *in vitro*.

### **Komplisoituneet vatsansisäiset infektiot**

Gramnegatiiviset mikrobit

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

## Komplisoituneet virtsatieinfektiot

Gramnegatiiviset mikrobit

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

## Sairaalakeuhkokuume, mukaan lukien ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume

Gramnegatiiviset mikrobit

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

Kliinistä tehoa ei ole varmistettu seuraavia hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta oleellisia patogeeneja vastaan, mutta *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ne olisivat herkkiä keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmälle, jos niillä ei ole hankinnaiseen resistenssimekanismiin perustuvaa resistenssiä.

Gramnegatiiviset mikrobit

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

*In vitro* -tietojen mukaan seuraavat lajit eivät ole herkkiä keftatsidiimille/avibaktaamille.

- *Staphylococcus aureus* (metisilliiniherkkä ja metisilliiniresistentti)
- Anaerobit
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

## Pediatriset potilaat

Zavicefta-valmistetta on arvioitu pediatriisilla potilailla (ikä 3 kuukaudesta < 18 vuoteen) kahdessa faasin 2 yksöissokkoutetussa, satunnaistetussa, vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joista toisessa oli mukana komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastavia potilaita ja toisessa komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavia potilaita. Kummassakin tutkimuksessa ensisijaisena tavoitteena oli arvioida keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän (+/- metronidatsolin) turvallisuutta ja siedettävyyttä. Toissijaisia tavoitteita olivat farmakokinetiikan ja tehon arviointi; teho oli kummassakin tutkimuksessa deskriptiivinen päätetapahtuma. Komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota sairastaneiden pediatristen potilaiden kliininen paranemisprosentti oli hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon (ITT) testausajankohtana (TOC) Zavicefta-hoidossa 91,8 % (56/61) verrattuna 95,5 %:iin (21/22) meropeneemihoidossa. Komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastaneessa mikrobiologisessa hoitoaikeen mukaisessa pediatriisessa potilasjoukossa (mikro-ITT) mikrobiologinen eradikaatioprosentti TOC-ajankohtana oli 79,6 % (43/54) Zavicefta-hoidossa verrattuna 60,9 %:iin (14/23) kefepiimihoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zavicefta-valmisteen käytöstä komplisoituneiden vatsansisäisten infektioiden, komplisoituneiden virtsatieinfektioiden,

keuhkokuumeen ja gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Jakautuminen

Keftatsidiimin että avibaktaamin sitoutuminen ihmisen proteiineihin on keftatsidiimilla noin 10 % ja avibaktaamilla noin 8 %. Vakaan tilan jakautumistilavuus oli keftatsidiimilla noin 17 l ja avibaktaamilla noin 22 l. terveillä aikuisilla, joille oli annettu 2 g / 0,5 g keftatsidiimia/avibaktaamia 2 tuntia kestäväenä infuusiona 8 tunnin välein. Sekä keftatsidiimi että avibaktaami tunkeutuvat ihmisen keuhkoputkien epiteeliä peittävään nesteeseen (ELF) samassa määrin, pitoisuuden ollessa noin 30 % niiden pitoisuuksista plasmassa. Pitoisuus-aikaprofiili on samanlainen epiteeliä peittävässä nesteessä ja plasmassa.

Keftatsidiimi läpäisee vahingoittumattoman veri-aivoesteen huonosti. Kun aivo- ja/tai selkäydinkalvot ovat tulehtuneet, saavutetut keftatsidiimipitoisuudet selkäydinnesteessä ovat 4–20 mg/l tai enemmän. Avibaktaamin kykyä läpäistä veri-aivoeste ei ole tutkittu kliinisesti, mutta kaneilla, joiden aivo- ja/tai selkäydinkalvot olivat tulehtuneet, keftatsidiimialtistus selkäydinnesteessä oli 43 % ja avibaktaamialtistus 38 % plasman AUC-arvosta. Keftatsidiimi läpäisee istukan helposti ja erittyy äidinmaitoon.

### Biotransformaatio

Keftatsidiimi ei metaboloitu. Ihmisen maksapreparaateissa (mikrosomeissa ja maksasoluissa) ei ole havaittu avibaktaamin metaboloitumista. [<sup>14</sup>C]-avibaktaamin antamisen jälkeen ihmisen plasmasta ja virtsasta todettu lääkkeeseen liittyvä pääkomponentti oli muuttumaton avibaktaami.

### Eliminaatio

Laskimoon annettuina sekä keftatsidiimin että avibaktaamin terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 2 tuntia. Keftatsidiimi erittyy muuttumattomana virtsaan suodattamalla glomerulusten kautta, ja 24 tunnin kuluessa virtsaan erittyy noin 80–90 % annoksesta. Avibaktaami erittyy muuttumattomana virtsaan ja sen munuaispuhdistuma on suunnilleen 158 ml/min, mikä viittaa aktiiviseen tubulaariseen eritykseen glomerulussuodatuksen lisäksi. Suunnilleen 97 % annoksesta erittyy virtsaan, 95 % annoksesta erittyy 12 tunnin kuluessa. Alle 1 % keftatsidiimista erittyy sapen kautta ja alle 0,25 % avibaktaamista erittyy ulosteeseen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen sekä keftatsidiimin että avibaktaamin farmakokinetiikka on lähes lineaarista tutkitulla annosalueella (0,05–2 g). Merkittävää keftatsidiimin tai avibaktaamin kumuloitumista ei havaittu, kun terveille aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, annettiin keftatsidiimia/avibaktaamia (2 g / 0,5 g) infuusiona laskimoon 8 tunnin välein enintään 11 vuorokauden ajan.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftatsidiimin ja avibaktaamin eliminaatio vähenee kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Avibaktaamin AUC-arvo suurenee keskimäärin 3,8-kertaiseksi potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja 7-kertaiseksi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievällä tai kohtalaisella maksan vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta keftatsidiimin farmakokinetiikkaan potilailla, joille annettiin 2 g:n annos laskimoon 8 tunnin välein 5 vuorokauden ajan, edellyttäen, että munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt. Keftatsidiimin farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu vaikeaa

maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Avibaktaamin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla millään vajaatoiminnan vaikeusasteella.

Keftatsidiimi ja avibaktaami eivät vaikuta merkittävästi metaboloituvan maksassa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta merkittävästi muuttavan kummankaan vaikuttavan aineen systeemistä puhdistumaa.

#### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Iäkkäillä potilailla havaittiin keftatsidiimin pienentynyt puhdistuma, joka johtui pääasiassa ikään liittyvästä keftatsidiimin munuaispuhdistuman pienenemisestä. Keftatsidiimin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 3,5–4 tuntia, kun vähintään 80-vuotiaille iäkkäille potilaille annettiin 2 g:n bolusannos laskimoon 12 tunnin välein.

Kun iäkkäille potilaille annettiin kerta-annoksena laskimoon 500 mg avibaktaamia 30 minuutin pituisena infuusiona, avibaktaamin terminaalinen puoliintumisaika oli pidempi, mikä saattaa johtua ikään liittyvästä munuaispuhdistuman pienenemisestä.

#### *Pediatriset potilaat*

Keftatsidiimin ja avibaktaamin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriisilla potilailla, jotka olivat iältään 3 kuukaudesta < 18 vuoteen ja joilla epäiltiin infektiota tai infektio oli varmistunut. Arvio tehtiin, kun < 40 kg:n painoiset potilaat olivat saaneet kerta-annoksen 50 mg/kg keftatsidiimia ja 12,5 mg/kg avibaktaamia tai  $\geq 40$  kg:n painoiset potilaat olivat saaneet Zavicefta-annoksen 2 g / 0,5 g (2 grammaa keftatsidiimia ja 0,5 grammaa avibaktaamia). Keftatsidiimi- ja avibaktaamipitoisuus plasmassa oli samankaltainen tutkimuksen kaikissa neljässä ikäkohortissa (3 kuukaudesta < 2 vuoteen, 2 – < 6 vuotta, 6 – < 12 vuotta ja 12 – < 18 vuotta). Keftatsidiimin ja avibaktaamin  $AUC_{0-t}$  ja  $C_{max}$ -arvot kahdessa vanhempien potilaiden kohortissa (6 – < 18-vuotiaat pediatriset potilaat), joista oli laajempi farmakokineettinen otanta, olivat samankaltaiset kuin terveillä aikuisilla tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja jotka saivat Zavicefta-annoksia 2 g / 0,5 g. Tiedot tästä tutkimuksesta ja kahdesta pediatriisilla potilailla tehdystä faasin 2 tutkimuksesta, joissa oli mukana komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota ja komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastavia potilaita, yhdistettiin aikuisista (faasista 1 faasiin 3) saatuihin farmakokineettisiin tietoihin populaatiofarmakokineettisen mallin päivittämiseksi. Populaatiofarmakokineettistä mallia käytettiin simulaatioihin farmakokineettisen/farmakodynaamisen tavoitteen saavuttamisen arvioimiseksi. Näiden simulaatioiden tulokset osoittivat, että komplisoitunutta vatsansisäistä infektiota, komplisoitunutta virtsatieinfektiota ja sairaalakeuhkokuumetta / ventilaattorihoitoon liittyvää keuhkokuumetta, sairastaville pediatriisille potilaille suositeltujen annostusten, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutosten, tuloksena systeemistä altistusta ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen tavoitteen saavuttamista kuvaavat arvot ovat samankaltaiset kuin aikuisilla, jotka saavat hyväksytyt Zavicefta-annoksen 2 g / 0,5 g kahden tunnin aikana joka 8. tunti.

Keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän käytöstä pediatristen potilaiden ikäryhmille 3 kuukaudesta < 6 kuukauteen on vähän kokemusta. Suositellut annostusohjelmat perustuvat lopullisilla populaatiofarmakokineettisillä malleilla tehtyihin simulaatioihin. Simulaatiot osoittivat, että suositelluista annostusohjelmista saatavat altistukset ovat verrannolliset muiden ikäryhmien kanssa, joissa > 90 % saavutti farmakokineettisen/farmakodynaamisen tavoitteen. Loppuun saakka suoritetuista pediatriisilla potilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella tutkittavilla, jotka olivat iältään 3 kuukaudesta < 6 kuukauteen, ei ollut näyttöä yli- tai alialtistuksesta.

Loppuun saakka suoritetuista pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on lisäksi hyvin vähän tietoja pediatriisista potilaista, jotka ovat iältään 3 kuukaudesta < 2 vuoteen ja joilla on munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja. Keftatsidiimin ja avibaktaamin populaatiofarmakokineettisiä malleja käytettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden simulaatioihin.

#### *Sukupuoli ja rotu*

Sukupuoli tai rotu ei vaikuttanut merkittävästi keftatsidiimin/avibaktaamin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Keftatsidiimi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Keftatsidiimilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

#### Avibaktaami

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Avibaktaamilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

#### Lisääntymistoksisuus

Tiineillä kaneilla, joille annettiin avibaktaamia 300 ja 1 000 mg/kg vuorokaudessa, todettiin annoksen mukaisesti pienentynyt sikiön keskimääräinen paino ja viivästynyt luutumisen, jotka saattavat liittyä maternaaliseen toksisuuteen. Plasmassa altistukset, jotka vastasivat emolle ja sikiölle annettavaa suurinta annosta (100 mg/kg/vuorokausi), joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), viittaavat tai pieneen tai keskisuureen turvallisuusmarginaaliin.

Rotilla ei havaittu alkion/sikiön kehitykseen tai hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Kun rotille annettiin avibaktaamia koko tiineyden ja imetyksen ajan, ei todettu vaikutuksia poikasten eloonjääntiin, kasvuun tai kehitykseen, mutta munuaisaltaan ja virtsanjohdinten laajentumien ilmaantuvuus suureni alle 10 %:lla rotan poikasista, kun emojen altistus oli vähintään noin 1,5-kertainen ihmisen terapeuttisiin altistuksiin nähden.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkarbonaatti (vedetön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Zavicefta-valmisteen yhteensopivuutta muiden lääkkeiden kanssa ei ole varmistettu. Zavicefta-valmistetta ei pidä sekoittaa muita lääkevalmisteita sisältäviin liuoksiin eikä lisätä näihin.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Kuiva-aine

3 vuotta.

#### Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu injektiopullo on käytettävä välittömästi.

## Laimennuksen jälkeen

### *Infuusiopussit*

Jos laskimonsisäinen liuos valmistetaan kohdassa 6.6 lueteltujen laimentimien kanssa (keftatsidiimipitoisuus 8 mg/ml), kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan (injektiopullon ensimmäisestä puhkaisukerrasta) 12 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen enintään 4 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Jos laskimonsisäinen liuos valmistetaan kohdassa 6.6 lueteltujen laimentimien kanssa (keftatsidiimipitoisuus > 8 mg/ml – 40 mg/ml), kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan (injektiopullon ensimmäisestä puhkaisukerrasta) enintään 4 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää edellä mainittuja.

### *Infuusiokuiskut*

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan (injektiopullon ensimmäisestä puhkaisukerrasta) 6 tuntia korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 6 tuntia korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

20 ml:n lasinen injektiopullo (tyyppi 1), jossa on (halogeenibutyyl)kumitulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla.

Lääkevalmiste toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kuiva-aine täytyy saattaa käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä, ja saatu konsentraatti täytyy laimentaa välittömästi ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu liuos on vaaleankeltainen eikä se sisällä hiukkasia.

Zavicefta (keftatsidiimi/avibaktaami) on yhdistelmävalmiste. Yksi injektiopullo sisältää 2 g keftatsidiimia ja 0,5 g avibaktaamia vakiosuhteessa 4:1. Annostussuositukset perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin.

Liuoksen valmistukseen ja antamiseen on käytettävä tavanomaista aseptista tekniikkaa. Annokset voidaan valmistaa sopivankokoiseen infuusiopussiin tai infuusiorkuun.

Parenteraalisista lääkevalmisteista pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa, ettei niissä ole hiukkasia.

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja laskimoon annettavan infuusion valmistelun loppuun saattamisen välinen kokonaisaika ei saa ylittää 30 minuuttia.

Ohjeet aikuisille ja pediatriksille potilaille tarkoitettujen annosten valmistamiseen INFUUSIOPUSSIIN tai INFUUSIORUISKUUN:

Huomattava: Seuraavassa kuvataan vaiheet infuusioliuoksen valmistamiseksi lopulliseen pitoisuuteen 8–40 mg/ml keftatsidiimia. Kaikkien laskujen on oltava valmiita ennen näiden vaiheiden aloittamista. Ohjeissa kuvataan myös vaiheet pitoisuuden 20 mg/ml valmistamiseksi **3–12 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille** (riittävä useimpiin tapauksiin).

- Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistaminen (167,3 mg/ml keftatsidiimia):**
  - Työnnä ruiskun neula injektiopullon tulpan läpi ja ruiskuta injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.
  - Vedä neula pois ja ravista injektiopulloa, niin että saat kirkkaan liuoksen.
  - Kun** valmiste **on liuennut**, työnnä injektiopullon tulpan läpi ilmastusneula, jolloin injektiopullon sisäinen paine pienenee (tämä on tärkeää, jotta valmiste säilyy steriilinä).
- Lopullisen infuusioliuoksen valmistaminen** (lopullisen pitoisuuden on oltava **8–40 mg/ml** keftatsidiimia):
  - Infuusiopussi: Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infuusiopussiin, joka sisältää jotakin seuraavista: natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), dekstroosi-injektionestettä (50 mg/ml, 5 %), tai Ringerin laktaattiliuosta.
  - Infuusioruisku: Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infuusioruiskuun riittävään laimentimen tilavuuteen (natriumkloridi-injektionestettä [9 mg/ml, 0,9 %], tai dekstroosi-injektionestettä [50 mg/ml, 5 %]).

Ks. taulukko 7 jäljempänä.

Taulukko 7 Aikuisille ja pediatriksille potilaille tarkoitetun Zavicefta-annoksen valmistaminen INFUUSIOPUSSIIN tai INFUUSIORUISKUUN

Zavicefta-annos (keftatsidiimi) <sup>1</sup>	Käyttökuntoon saatetusta injektiopullostaa vedettävä tilavuus	Lopullinen tilavuus infuusiopussiin laimentamisen jälkeen <sup>2</sup>	Lopullinen tilavuus infuusioruiskussa
2 g	Koko sisältö (noin 12 ml)	50–250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25–125 ml	25–50 ml
0,75 g	4,5 ml	19–93 ml	19–50 ml
Kaikki muut annokset	Tarvittavan annoksen perusteella laskettu tilavuus (ml): <b>Annos (mg keftatsidiimia) ÷ 167,3 mg/ml keftatsidiimia</b>	Tilavuus (ml) vaihtelee saatavissa olevan infuusiopussikoon ja halutun lopullisen pitoisuuden (oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia) perusteella	Tilavuus (ml) vaihtelee saatavissa olevan infuusioruiskukoon ja halutun lopullisen pitoisuuden (oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia) perusteella

<sup>1</sup> Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

<sup>2</sup> Laimenna lopulliseen keftatsidiimipitoisuuteen 8 mg/ml, jolloin käytönaikainen säilyvyys on enintään 12 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen enintään 4 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa (eli laimenna 2 g:n annos keftatsidiimia 250 ml:aan, 1 g:n annos keftatsidiimia 125 ml:aan, 0,75 g:n annos keftatsidiimia 93 ml:aan,

jne.). Kaikilla muilla keftatsidiimipitoisuuksilla (> 8 mg/ml – 40 mg/ml) on käytönaikainen säilyvyys enintään 4 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Ohjeet 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille tarkoitettujen Zavicefta-annosten valmistamiseen INFUUSIORUISKUUN:

Huomattava: Seuraavassa kuvataan vaiheet infuusioliuoksen valmistamiseksi lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia (riittävä useimpiin tapauksiin). Vaihtoehtoisen pitoisuuden valmistaminen on mahdollista, mutta lopullisen pitoisuuden on oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia.

1. **Käyttökuntoon saatetun liuoksen** valmistaminen (**167,3 mg/ml** keftatsidiimia):
  - a) Työnnä ruiskun neula injektiopullon tulpan läpi ja ruiskuta injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä.
  - b) Vedä neula pois ja ravista injektiopulloa, niin että saat kirkkaan liuoksen.
  - c) **Kun** valmiste **on liennut**, työnnä injektiopullon tulpan läpi ilmastusneula, jolloin injektiopullon sisäinen paine pienenee (tämä on tärkeää, jotta valmiste säilyy steriilinä).
2. **Lopullisen infuusioliuoksen** valmistaminen lopulliseen pitoisuuteen **20 mg/ml** keftatsidiimia:
  - a) Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infuusiorkuun, ja yhdistä riittävään laimentimen tilavuuteen (natriumkloridi-injektionestettä [9 mg/ml, 0,9 %], tai dekstroosi-injektionestettä [50 mg/ml, 5 %]).
  - b) Varmista laskelmat, ks. taulukko 8, 9 tai 10 jäljempänä. Mainitut arvot ovat likimääräisiä, sillä sopivankokoisen ruiskun lähimpään asteikkomerkkiin pyöristäminen voi olla tarpeen. Huomaa, että taulukoissa EI ole laskelmia kaikista mahdollisista annoksista, mutta sitä voidaan käyttää likimääräisen tilavuuden arvioimiseksi ja siten laskelman varmistamiseksi.

Taulukko 8 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg) <sup>1</sup>	Paino (kg)	Annos (mg:aa keftatsidiimia)	Injektiopullosta vedettävä käyttökuntoon saatetun liuoksen tilavuus (ml)	Sekoitettavaksi lisättävä laimentimen tilavuus (ml)
6–12 kuukautta 50 mg/kg keftatsidiimia	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
3 – < 6 kuukautta 40 mg/kg keftatsidiimia	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

<sup>1</sup> Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

Taulukko 9 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 31–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (mg:aa keftatsidiimia)</b>	<b>Injektiopullosta vedettävä käyttökuntoon saatetun liuoksen tilavuus (ml)</b>	<b>Sekoitettavaksi lisättävä laimentimen tilavuus (ml)</b>
<b>6–12 kuukautta</b>  <b>25 mg/kg keftatsidiimia</b>	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
<b>3 – &lt; 6 kuukautta</b>  <b>20 mg/kg keftatsidiimia</b>	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

<sup>1</sup> Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

Taulukko 10 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 16–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos (mg:aa keftatsidiimia)</b>	<b>Injektiopullosta vedettävä käyttökuntoon saatetun liuoksen tilavuus (ml)</b>	<b>Sekoitettavaksi lisättävä laimentimen tilavuus (ml)</b>
<b>6–12 kuukautta</b>  <b>18,75 mg/kg keftatsidiimia</b>	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
<b>3 – &lt; 6 kuukautta</b>  <b>15 mg/kg keftatsidiimia</b>	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

<sup>1</sup> Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1109/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.2.2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.1.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.