

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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 potilaille ja pediatriksille potilaille syntymästä lähtien 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 infektioista liittyvän tai liittyväksi epäillyn bakteremian hoitoon.

Zavicefta on tarkoitettu myös aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisilla potilailla ja pediatriksilla potilailla syntymästä lähtien, 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 käytetään aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisille potilaille ja pediatriksille potilaille syntymästä lähtien, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja, vasta sen jälkeen, kun 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/min¹

Infektiotyyppi	Keftatsidiimin/avibaktaamin annos	Antoväli	Infuusioaika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infekcio ^{2,3}	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	5–14 vuorokautta
Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien ³	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	5–10 vuorokautta ⁴
Sairaalakeuhkokuume / ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume ³	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	7–14 vuorokautta
Johonkin edellä mainituista infektiosta 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 ^{2,3}	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	Määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilan kehittymisen mukaan ⁵

¹ Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin käyttäen Cockcroft-Gaultin kaavaa.

² Käytettäväksi yhdessä metronidatsolin kanssa, kun tiedetään tai epäillään anaerobisten patogeenien osaltaan edistävän infektiota.

³ Käytettäväksi yhdessä grampositiivisiin patogeeneihin tehoavan antibakteerisen aineen kanssa, kun grampositiivisten patogeenien tiedetään tai epäillään osaltaan edistävän infektiota.

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

⁵ Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

Annostus pediatrialle potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on > 50 ml/min/1,73 m²

Taulukossa 2 on esitetty suositellut laskimonsisäiset annokset pediatrialle potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min/1,73 m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 2: Suositeltu annos 3 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma¹ on > 50 ml/min/1,73 m²

Infektiotyyppi	Ikäryhmä ⁸	Keftatsidiimin/ avibaktaamin annos ⁷	Antoväli	Infuusio- aika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio ^{2,3} TAI Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien ³	6 kuukautta – < 18 vuotta	50 mg/kg / 12,5 mg/kg enintään 2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	Komplisoitunut vatsansisäinen infektio: 5– 14 vuorokautta
TAI Sairaala- keuhkokuume / ventilaattori- hoitoon liittyvä keuhkokuume ³			joka 8. tunti	2 tuntia	Komplisoitunut virtsatieinfektio ⁴ : 5– 14 vuorokautta
TAI Aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamat infektiot potilailla, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja ^{2,3}	3 kuukautta – < 6 kuukautta ⁶	40 mg/kg / 10 mg/kg	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 ⁵

¹ Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin käyttäen Schwartzin kaavaa.

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

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

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

⁵ Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

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

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

⁸ Tutkitut 3–12 kuukauden ikäiset pediatriiset potilaat olivat täysiaikaisia (gestaatioikä ≥ 37 viikkoa).

Taulukko 3: Suositeltu annos alle 3 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille⁹

Infektiotyyppi	Ikäryhmä		Keftatsidiimin/ avibaktaamin annos ⁵	Antoväli	Infuusio- aika	Hoidon kesto
Komplisoitunut vatsansisäinen infektio ^{1,2} TAI Komplisoitunut virtsatieinfektio, pyelonefriitti mukaan lukien ² TAI Sairaala- keuhkokuume / ventilaattori- hoitoon liittyvä keuhkokuume ² TAI Aerobisten gram- negatiivisten organismien aiheuttamat infektiot potilailla, joille on tarjolla vähän hoitovaihto- ehtoja ^{1,2}	Täysi- aikainen vastasyntynyt ja imeväinen	> 28 päivää – < 3 kuu- kautta	30 mg/kg / 7,5 mg/kg	joka 8. tunti	2 tuntia	Komplisoitu- nut vatsan- sisäinen infektio: 5–14 vuoro- kautta Komplisoitu- nut virtsatie- infektio ³ : 5–14 vuoro- kautta
		Syntymä – ≤ 28 päivää	20 mg/kg / 5 mg/kg			
	Keskosena syntynyt vastasyntynyt ja imeväinen ⁶	> 44 viikkoa – < 53 viik- koa, korjattu ikä ⁷	30 mg/kg / 7,5 mg/kg	joka 8. tunti	2 tuntia	Sairaala- keuhkokuume / ventilaattori- hoitoon liittyvä keuhkokuume: 7–14 vuoro- kautta
		31 – ≤ 44 viikkoa, korjattu ikä ⁷	20 mg/kg / 5 mg/kg			
		26 – < 31 viikkoa, korjattu ikä ^{7,8}	20 mg/kg / 5 mg/kg	joka 12. tunti	2 tuntia	Potilaat, joille on tarjolla vähän hoitovaihto- ehtoja: Määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriolo- gisen tilan kehittymisen mukaan ⁴

¹ Käytettäväksi yhdessä metronidatsolin kanssa, kun tiedetään tai epäillään anaerobisten patogeenien osaltaan edistävän infektiota.

² Käytettäväksi yhdessä grampositiivisiin patogeeneihin tehoavan antibakteerisen aineen kanssa, kun grampositiivisten patogeenien tiedetään tai epäillään osaltaan edistävän infektiota.

³ Mainittu kokonaiskesto saattaa sisältää laskimonsisäisen Zavicefta-hoidon ja sen jälkeen asianmukaisen suun kautta otettavan lääkityksen.

⁴ Kokemusta Zavicefta-valmisteen käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

⁵ Keftatsidiimi/avibaktaami on yhdistelmävalmiste vakiosuhteessa 4:1. Annostussuositukset perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin (ks. kohta 6.6).

⁶ Keskoseksi määriteltiin gestaatioikä < 37 viikkoa

⁷ Postmenstruaalinen ikä.

⁸ Annossuositukset 26 – < 31 viikon ikäisille (korjattu ikä) potilaille perustuvat ainoastaan farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

⁹ Potilaat, joiden seerumin kreatiinipitoisuus on kyseisen ikäryhmän normaaliarvojen ylärajan tasolla tai sitä pienempi.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukossa 4 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 4: Suositeltu annos aikuisille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma¹ on ≤ 50 ml/min

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

¹ Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin Cockcroft-Gaultin kaavalla

² Annossuositukset perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

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

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

Taulukoissa 5 ja 6 on esitetty ikäryhmittäin suositeltavat annosmuutokset pediatrialle potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min/1,73 m² (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

Annostus ≥ 2 -vuotiaille pediatrialle potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Taulukko 5: Suositeltu annos 2 – < 18 vuoden ikäisille pediatrialle potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma¹ on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

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

¹ Kreatiniinipuhdistuma arvioitiin Schwartzin kaavalla

² Annossuositukset perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

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

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

Annostus pediatrialle potilaille, jotka ovat iältään 3 kuukaudesta alle 2 vuoteen ja joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Taulukko 6: Suositeltu annos pediatrialle potilaille, jotka ovat iältään 3 kuukaudesta alle 2 vuoteen ja joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma¹ on ≤ 50 ml/min/1,73 m²

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

¹ Laskettu Schwartzin kaavalla.

² Annostussuositukset perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen (ks. kohta 5.2).

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

⁴ Tutkitut 3–12 kuukauden ikäiset pediatriset potilaat olivat täysiaikaisia (gestaatioikä ≥ 37 viikkoa).

Annostussuosituksen antamiseksi 3 kuukauden - alle 2 vuoden ikäisille pediatrialle potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 16 ml/min/1,73 m², ei ole riittävästi tietoja.

Annostussuosituksen antamiseksi pediatrialle potilaille, jotka ovat iältään syntymästä 3 kuukauteen ja joilla on merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, ei ole riittävästi tietoja.

Maksan vajaatoiminta

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

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

Yliherkkyysreaktiot

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

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

Ennen hoidon aloittamista on varmistettava, onko potilaalla ilmennyt aiemmin yliherkkyysreaktioita 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 yliherkkyys penisilliineille, monobaktaameille tai karbapeneemeille.

Vaikeita ihon hättävaiikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) sekä äkillistä yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava, on ilmoitettu keftatsidiimihoidon yhteydessä tuntemattomalla esiintymistiheydellä (ks. kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Zavicefta-hoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa harkittava.

Jos potilaalle on kehittynyt vakava reaktio, kuten SJS, TEN, DRESS tai AGEP, keftatsidiimin käytön yhteydessä, kyseiselle potilaalle ei missään tilanteessa saa aloittaa Zavicefta-hoitoa uudelleen.

Clostridioides difficile aiheuttama ripuli

Clostridioides difficile 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 immunohemolyyttiseen 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 ≤ 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 analyysihin (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) liikakasvuun, 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 injektioampullo, 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 syntymästä 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 P₄₅₀ -entsyymejä *in vitro*. Avibaktaami ja keftatsidiimi eivät indusoi sytokromi P₄₅₀ -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 erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Ei tiedetä, erittyykö avibaktaami ihmisen rintamaitoon. Vastasynntyneeseen/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 yhteenvedo

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-valmistella 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 laboratoriokokeissa, 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 7: Haittavaikutusten esiintymistiheydet elinjärjestelmittäin

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Kandidiaasi (ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ja sammas)	<i>Clostridioides difficile</i> -koliitti Pseudomembranoottinen koliitti		
Veri ja imukudos	Suoran Coombsin kokeen positiivinen tulos	Eosinofilia Trombosytoosi Trombosytopenia	Neutropenia Leukopenia Lymfosytoosi		Agranulosytoosi Hemolyytinen anemia
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus	Parestesia		
Sydän					Kounisin oireyhtymä ^{a, *}
Ruoansulatuselimistö		Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Makuhäiriöt		
Maksa ja sappi		Kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot Kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus Kohonneet gammaglutamyyliansferaasiarvot Kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot			Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos		Makulopapulaarinen ihottuma Nokkosihottuma			Toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		Kutina			Stevens-Johnsonin oireyhtymä Erythema multiforme Angioedeema Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) Äkillinen yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*
Munuaiset ja virtsatiet			Kohonnut veren kreatiniiniarvo Kohonnut veren ureapitoisuus Akuutti munuaisvaurio	Tubulointerstitiaalinen nefriitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Infuusiokohdan tromboosi Infuusiokohdan laskimotulehdus Kuume			

* Haittavaikutus tunnistettu markkinoille tulon jälkeen.

^a Allergiseen reaktioon liittyvä äkillinen sepalvaltimo-oireyhtymä.

Pediatriset potilaat

Ikä syntymästä alle 3 kuukauteen

Vastasyntyneitä ja alle 3 kuukauden ikäisiä imeväisiä koskeva turvallisuusarvio perustuu yhden kliinisen tutkimuksen turvallisuustietoihin. Kyseisessä kliinisessä tutkimuksessa Zavicefta-hoitoa sai 46 potilasta (ikä syntymästä alle 3 kuukauteen). Näillä 46 pediatrisella potilaalla raportoidut haittavaikutukset olivat yleisesti yhdenmukaisia vanhempien potilasjoukkojen (eli vähintään 3 kuukauden ikäisten pediatrien potilaiden ja aikuisten) tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Ikä vähintään 3 kuukautta

Vähintään 3 kuukauden ikäisiä pediatria 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 pediatrien 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 avibaktaamiansiannoksesta 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 entsyymien kanssa kovalenttisen adduktin, 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

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 (% f_T > keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän MIC). Avibaktaamin farmakokineettis-farmakodynaaminen indeksi on aika (prosentteina), jolloin vapaan lääkkeen pitoisuus on annosvälin aikana kynnyspitoisuutta suurempi (% f_T > 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

Ikä syntymästä alle 3 kuukauteen

Zavicefta-valmistetta on arvioitu pediatriassa potilailla (ikä syntymästä alle 3 kuukauteen) faasin 2a kaksiosaisessa (osat A ja B), avoimessa, satunnaistamattomassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa mukana olleilla potilailla oli epäiltyjä tai varmistettuja gramnegatiivisten taudinaiheuttajien aiheuttamia infektiota. Osassa A annettiin kerta-annos keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän farmakokineettisen profiilin (ensisijainen tavoite) sekä turvallisuuden ja siedettävyyden (toissijainen tavoite) arvioimiseksi. Osassa B annettiin useita annoksia turvallisuuden ja siedettävyyden (ensisijainen tavoite) arvioimiseksi, farmakokineettisen profiilin ja tehon ollessa toissijaisia tavoitteita. Teho oli vain deskriptiivinen päätepiste. Osassa B kliininen paranemisprosentti tai kliinisen tilan kohenemisprosentti olivat testausajankohtana (TOC) hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa (ITT) 81,0 % (17/21) ja TOC-ajankohtana (modifioitu ITT) 75,0 % (12/16). Mikrobiologinen eradikaatioprosentti tai oletettu mikrobiologinen eradikaatioprosentti TOC-ajankohtana hoitoaikeen mukaisessa pediatriassa potilasjoukossa (mikro-ITT) oli 80 % (8/10).

Ikä vähintään 3 kuukautta

Zavicefta-valmistetta on arvioitu pediatriassa 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 pediatrien potilaiden kliininen paranemisprosentti oli hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon (ITT) testausajankohtana (TOC) Zavicefta-hoidossa 91,8 % (56/61) verrattuna 95,5 %:iin (21/22) meropenemihoidossa. Komplisoitunutta virtsatieinfektiota sairastaneissa mikrobiologisessa hoitoaikeen mukaisessa pediatriassa potilasjoukossa (mikro-ITT) mikrobiologinen eradikaatioprosentti TOC-ajankohtana oli 79,6 % (43/54) Zavicefta-hoidossa verrattuna 60,9 %:iin (14/23) kefepiimihoidossa.

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 kestävästä 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-aivoesteiden 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. [¹⁴C]-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 keftatsidiimilla ja 0,05–2 g avibaktaamilla). 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 pienemisestä. 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 pienemisestä.

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 ≥ 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 hyväksytyn 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 ≤ 50 ml/min/1,73 m²), ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja. Keftatsidiimin ja avibaktaamin populaatiofarmakokineettisiä malleja käytettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden simulaatioihin.

Keftatsidiimin ja avibaktaamin farmakokinetiikkaa arvioitiin 45 pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään syntymästä alle 3 kuukauteen ja joilla oli epäiltyjä tai varmistettuja infektiota. Arviointi tehtiin, kun potilaille, jotka olivat iältään syntymästä 28 päivään (mukaan lukien vastasyntyneet keskoset), oli annettu 20 mg/kg keftatsidiimia ja 5 mg/kg avibaktaamia kerta-annoksena tai useina annoksina tai kun potilaille, jotka olivat iältään yhdestä kuukaudesta alle 3 kuukauteen, oli annettu 30 mg/kg keftatsidiimia ja 7,5 mg/kg avibaktaamia kerta-annoksena tai useina annoksina. Keftatsidiimin ja avibaktaamin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaiset kaikissa ikäkohorteissa. Tästä tutkimuksesta saatuja tietoja käytettiin aiemman populaatiofarmakokineettisen mallin päivittämiseen sekä simulaatioihin farmakokineettis-farmakodynaamisen tavoitteen saavuttamisen arvioimiseksi. Nämä simulaatiot osoittivat, että täysiaikaisille vastasyntyneille (gestaatioikä ≥ 37 viikkoa), vastasyntyneille keskosille (gestaatioikä 26 viikkoa – < 31 viikkoa ja gestaatioikä 31 – < 37 viikkoa) ja imeväisikäisille (ikä 28 päivää – < 3 kuukautta) suositellut hoito-ohjelmat johtavat systeemiseen altistukseen ja farmakokineettis-farmakodynaamisen tavoitteen saavuttamista kuvastaviin arvoihin, jotka ovat samankaltaiset kuin aikuisilla hyväksytyllä Zavicefta-annostuksella 2 g keftatsidiimia / 0,5 g avibaktaamia 2 tunnin kestoisena infuusiona 8 tunnin välein. Tehdyistä pediatristen potilaiden kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoja alle 31 viikon gestaatioiässä

syntyneistä keskosista, ja annossuositukselle tälle ikäryhmälle perustuvat ainoastaan farmakokineettiseen mallinnukseen.

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 luutuminen, 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 Kestoaika

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 aseptisissä olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa ylittää edellä mainittuja.

Infuusioruiskut

Jos laskimoon annettava liuos valmistetaan käyttämällä kohdassa 6.6 mainittuja laimentimia (keftatsidiimipitoisuus 8 mg/ml – 40 mg/ml), 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 aseptisissä 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. Annostussuosituksot perustuvat yksinomaan keftatsidiimikomponenttiin.

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

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.

- Jäljempänä kuvataan vaiheet pitoisuuden 20 mg/ml valmistamiseksi **pediatriksille potilaille, jotka ovat iältään 3–12 kuukautta** (riittävä useimpiin tapauksiin).
- Jäljempänä kuvataan vaiheet **pitoisuuden 10 mg/ml** valmistamiseksi **pediatriksille potilaille, jotka ovat iältään syntymästä (keskoset mukaan lukien) alle 3 kuukauteen** (riittävä useimpiin tapauksiin).

1. **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).

2. **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.
- Infusioruisku: Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infusioruiskuun riittävään laimentimen tilavuuteen (natriumkloridi-injektionestettä [9 mg/ml, 0,9 %], tai dekstroosi-injektionestettä [50 mg/ml, 5 %]).

Ks. taulukko 8 jäljempänä.

Taulukko 8 Aikuisille ja pediatriksille potilaille tarkoitettujen Zavicefta-annoksen valmistaminen INFUUSIOPUSSIIN tai INFUUSIORUISKUUN

Zavicefta-annos (keftatsidiimi) ¹	Käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta vedettävä tilavuus	Lopullinen tilavuus infuusiopussiin laimentamisen jälkeen ²	Lopullinen tilavuus infusioruiskussa ³
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):	Tilavuus (ml) vaihtelee saatavissa olevan infuusiopussikoon ja halutun lopullisen pitoisuuden	Tilavuus (ml) vaihtelee saatavissa olevan infusioruiskukoon ja halutun lopullisen pitoisuuden

	Annos (mg keftatsidiimia) ÷ 167,3 mg/ml keftatsidiimia	(oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia) perusteella	(oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia) perusteella
--	---	---	--

¹ Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

² 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.

³ Laimenna lopulliseen keftatsidiimipitoisuuteen 8 mg/ml – 40 mg/ml, jolloin käytönaikainen säilyvyys on enintään 6 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

3–12 kuukauden ikäiset pediatriiset potilaat

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):**

- 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).

2. **Lopullisen infuusioliuoksen valmistaminen lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia:**

- Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä laskettu tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta infuusioruiskuun, ja yhdistä riittävään laimentimen tilavuuteen (natriumkloridi-injektionestettä [9 mg/ml, 0,9 %], tai dekstroosi-injektionestettä [50 mg/ml, 5 %]).
- Varmista laskelmat, ks. taulukko 9, 10 tai 11 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 9 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on > 50 ml/min/1,73 m²

Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg) ¹	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
	12	600	3,6	27
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

¹ Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

Taulukko 10 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 31–50 ml/min/1,73 m²

Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg)¹	Paino (kg)	Annos (mg:aa keftatsidiimia)	Injektiopullostasta vedettävä käyttökuntoon saatetun liuoksen tilavuus (ml)	Sekoitettavaksi lisättävä laimentimen tilavuus (ml)
6–12 kuukautta 25 mg/kg keftatsidiimia	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 – < 6 kuukautta 20 mg/kg keftatsidiimia	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 Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

Taulukko 11 Zavicefta-infuusioliuoksen valmistaminen (lopulliseen pitoisuuteen 20 mg/ml keftatsidiimia) 3–12 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 16–30 ml/min/1,73 m²

Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg)¹	Paino (kg)	Annos (mg:aa keftatsidiimia)	Injektiopullostasta vedettävä käyttökuntoon saatetun liuoksen tilavuus (ml)	Sekoitettavaksi lisättävä laimentimen tilavuus (ml)
6–12 kuukautta 18,75 mg/kg keftatsidiimia	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 – < 6 kuukautta 15 mg/kg keftatsidiimia	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 Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

Pediatriiset potilaat syntymästä (keskoset mukaan lukien) < 3 kuukauden ikään:

Huomattava: Seuraavassa kuvataan vaiheet infuusioliuoksen (kantaliuoksen) valmistamiseksi lopulliseen pitoisuuteen 10 mg/ml keftatsidiimia, joka soveltuu annettavaksi alle 250 mg:n annoksina pediatriisille potilaille syntymästä (keskoset mukaan lukien) alle 3 kuukauden ikään. Vaihtoehtoisen pitoisuuden valmistaminen on mahdollista, mutta lopullisen pitoisuuden on oltava 8–40 mg/ml keftatsidiimia.

- 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 (kantaliuoksen) valmistaminen lopulliseen pitoisuuteen 10 mg/ml keftatsidiimia:**
 - Laimenna käyttökuntoon saatettu liuos edelleen siirtämällä 3 ml käyttökuntoon saatettua liuosta infuusiopussiin tai -ruiskuun, joka sisältää 47 ml laimenninta (natriumkloridi-injektionestettä [9 mg/ml, 0,9 %] tai dekstroosi-injektionestettä [50 mg/ml, 5 %]), jotta lopulliseksi tilavuudeksi saadaan 50 ml.
 - Sekoita huolellisesti (esim. kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin tai kiinnittämällä ruiskuun liitin ja siirtelemällä sitten liuosta varovasti kahden ruiskun välillä edestakaisin vähintään 5 kertaa).
 - Siirrä asianmukainen tilavuus **10 mg/ml** keftatsidiimikantaliuosta infuusioruiskuun. Ks. infuusioruiskuun annettavaksi siirrettävä kantaliuostilavuus jäljempänä olevasta taulukosta 12. 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 12 Zavicefta-annostus pediatriisille potilaille, jotka ovat iältään syntymästä (keskoset mukaan lukien) < 3 kuukauteen, käyttämällä 50 ml Zavicefta-kantaliuosta (lopullinen pitoisuus 10 mg/ml keftatsidiimia), joka on valmistettu vetämällä injektiopullosta 3 ml käyttökuntoon saatettua liuosta ja lisäämällä se 47 ml:aan laimenninta.

Ikä ja Zavicefta-annos (mg/kg)¹	Paino (kg)	Annos (mg:aa keftatsidiimia)	Annettava tilavuus (ml) 10 mg/ml (keftatsidiimia) kantaliuosta
Täysiaikainen imeväinen (gestaatioikä ≥ 37 viikkoa) > 28 päivästä < 3 kuukauteen TAI Keskosena syntynyt imeväinen, korjattu ikä > 44 viikosta < 53 viikkoon 30 mg/kg keftatsidiimia	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Täysiaikainen vastasyntynyt (gestaatioikä	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8

≥ 37 viikkoa) syntymästä ≤ 28 päivään	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
TAI	2	40	4
	2,2	44	4,4
Keskosena syntynyt vastasyntynyt ja imeväinen, korjattu ikä	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
26 viikosta ≤ 44 viikkoon	2,8	56	5,6
	3	60	6
20 mg/kg keftatsidiimia	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

¹ Perustuu vain keftatsidiimikomponenttiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
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

20.5.2025

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