

## **VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli 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: yksi injektioampulli sisältää 6,44 mmol natriumia (noin 148 mg).

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 seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

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

Zavicefta on tarkoitettu myös aerobisten gramnegatiivisten organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon aikuisilla 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 aikuispotilaille, joille on tarjolla vähän hoitovaihtoehtoja, ennen kuin hoidosta on keskusteltu infektioitautilien hoitoon riittävästi perehtyneen lääkärin kanssa (ks. kohta 4.4).

## Annostus

Taulukossa 1 on esitetty suositellut laskimonsisäiset annokset potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 51$  ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 1 Suositellut laskimonsisäiset annokset potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 51$  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 mukaan lukien <sup>3</sup>	2 g / 0,5 g	joka 8. tunti	2 tuntia	7–14 vuorokautta
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 patogeenien osaltaan edistävän infektiota.

<sup>3</sup> Käytettäväksi yhdessä grampositiivisiin patogeeneihin tehoavan antibakteerisen aineen kanssa, kun grampositiivisten patogeenien 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-valmisten käytöstä pidempään kuin 14 vuorokautta on erittäin vähän.

## 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  $\geq 51 - \leq 80$  ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Taulukossa 2 on esitetty suositeltavat annosmuutokset potilaille, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 50$  ml/min (ks. kohdat 4.4 ja 5.2):

Taulukko 2 Suositellut laskimonsisäiset annokset potilailla, joiden arvioitu kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 50$  ml/min<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup> Annossuosituksot perustuvat farmakokineettiseen mallinnukseen

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

Turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 4.8, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Zavicefta annetaan infuusiona laskimoon 120 minuutin aikana käyttäen 100 ml:n infuusiotilavuutta.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin kefalosporiiniantibiootille.

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.

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.

### Clostridium difficilen aiheuttama ripuli

*Clostridium difficilen* aiheuttamaa ripulia on ilmoitettu keftatsidiimin ja avibaktaamin yhdistelmän käytön yhteydessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä 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 *Clostridium 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 immunohepolyyttiseen 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 infektioon, komplisoituneeseen virtsatieinfektioon ja sairaalakeuhkokuumeeseen (mukaan lukien ventilaattorihoitoon liittyvään keuhkokuumeeseen) liittyviä tehoa ja turvallisuutta koskevia kliinisiä tutkimuksia.

### 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 4,0 %:lla oli lähtötilanteessa bakteremia. Zavicefta-valmistetta ja metronidatsolia saaneista potilaista 2,1 % (18/857) ja meropenemia 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 meropenemia 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.

#### *Komplisoituneet virtsatieinfektit*

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

#### *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 (5,0 %) 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 patogeeneiden 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

Yksi injektio-pullo sisältää natriumia yhteensä 6,44 mmol (noin 148 mg), joka vastaa 7,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Tämän valmisteen suurin vuorokausiannos vastaa 22,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

Tämä on otettava huomioon annettaessa Zavicefta-valmistetta vähäsuolaista ruokavaliota noudattaville potilaille.

### **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 erittyy 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 tai pidättäydytäänkö siitä 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 koneiden käyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seitsemässä vaiheen 2 ja 3 kliinisessä tutkimuksessa 2 024 aikuispotilasta 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 laboratoriotesteissä, 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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Taulukko 3 Haittavaikutusten esiintymistiheydet elinjärjestelmittäin**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Kandidiaasi (ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi ja sammas)	<i>Clostridium difficile</i> -koliitti Pseudomembranoottinen koliitti		
Veri ja imukudos	Suoran Coombsin kokeen positiivinen tulos	Eosinofilia Trombosytoosi Trombosytopenia	Neutropenia Leukopenia Lymfocytoosi		Agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus	Parestesia		
Ruoansulatuselimestö		Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Makuhäiriöt		



Maksa ja sappi		<p>Kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot</p> <p>Kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot</p> <p>Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus</p> <p>Kohonneet gamma-glutamyltransferaasiarvot</p> <p>Kohonneet veren laktaattidehydrogenasiinipitoisuus</p>			Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos		<p>Makulopapulaarinen ihottuma</p> <p>Nokkosihottuma</p> <p>Kutina</p>			<p>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi</p> <p>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</p> <p>Erythema multiforme</p> <p>Angioedeema</p> <p>Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)</p>
Munuaiset ja virtsatiet			<p>Kohonnut veren kreatiniiniarvo</p> <p>Kohonnut veren ureapitoisuus</p> <p>Akuutti munuaisvaurio</p>	Tubulointerstiaalinen nefriitti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		<p>Infuusiokohdan tromboosi</p> <p>Infuusiokohdan laskimotulehdus</p> <p>Kuume</p>			

## Pediatriset potilaat

Lapsia koskeva turvallisuusarvio perustuu yhden tutkimuksen turvallisuustietoihin. Kyseisessä tutkimuksessa Zavicefta-hoitoa sai 61 pediatria potilasta, joiden ikä oli 3 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla oli komplisoitunut vatsansisäinen infektio. Näiden 61 lapsen turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin on havaittu aikuispotilailla, joilla on komplisoitunut vatsansisäinen infektio.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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, keftatsidiimi, yhdistelmävalmisteet, 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 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.

#### Herkkyystestien raja-arvot

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -komitean määrittelemät pienimmän bakteerien kasvun estävän pitoisuuden (MIC) raja-arvot keftatsidiimi/avibaktaamille ovat:

<b>Organismit</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>Enterobakteerit</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

#### 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<sub>T</sub>).

#### 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.

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zavicefta-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän hoidossa käyttöaiheessa vatsansisäisten infektioiden, virtsatieinfektioiden ja gramnegatiivisten bakteeri-infektioiden hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 22 l ja avibaktaamilla noin 18 l. terveillä aikuisilla, joille oli annettu 2 000 mg / 500 mg 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-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 (50 – 2 000 mg). Merkittävää keftatsidiimin tai avibaktaamin kumuloitumista ei havaittu, kun terveille aikuisille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, annettiin keftatsidiimia/avibaktaamia (2 000 mg / 500 mg) infuusiona laskimoon 8 tunnin välein enintään 11 vuorokauden ajan.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keftatsidiimin ja avibaktaamin eliminaatio vähenee kohtalasta 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.

##### *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 geenitoksisuutta 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**

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

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen enintään 12 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä nämä eivät ylitä 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen tai laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

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 (halogeenibutylyli)kumitulppa ja alumiininen suljin repäisykorkilla.

Lääkevalmiste toimitetaan 10 injektiopullon pakkauksissa.

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

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

Liuoksen valmistukseen ja antamiseen on käytettävä tavanomaista aseptista tekniikkaa.

1. Pistä ruiskun neula injektiopullon tulpan läpi ja ruiskuta injektiopulloon 10 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä.
2. Vedä neula pois ja ravista injektiopulloa, niin että saat kirkkaan liuoksen.
3. Älä pistä injektiopulloon ilmastusneulaa ennen kuin valmiste on liennut. Pistä injektiopullon tulpan läpi ilmastusneula, jolloin injektiopullon sisäinen paine pienenee.
4. Siirrä injektiopullon koko sisältö (noin 12,0 ml liuosta) infuusiopussiin välittömästi. Pienemmät annokset saadaan siirtämällä infuusiopussiin näin saatua liuosta tarvittava tilavuus, joka lasketaan keftatsidiimipitoisuuden 167,3 mg/ml ja avibaktaamipitoisuuden 41,8 mg/ml perusteella. Annos 1 000 mg / 250 mg saadaan 6,0 ml:n liuosmäärällä ja annos 750 mg / 187,5 mg saadaan 4,5 ml:n liuosmäärällä.

Huomattava: Jotta valmiste säilyy steriilinä, on tärkeää, ettei ilmastusneulaa viedä injektiopullon tulpan läpi ennen kuin valmiste on liennut.

Keftatsidiimia/avibaktaamia sisältävät kuiva-aineen injektiopullot on saatettava käyttökuntoon 10 ml:lla steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä ja sen jälkeen injektiopulloja ravistetaan, kunnes kuiva-aine on liennut. Infuusiopussi saattaa sisältää jotakin seuraavista liuoksista: natriumkloridi-injektioneestettä (9 mg/ml, 0,9 %), dekstroosi-injektioneestettä (50 mg/ml, 5 %), natriumkloridi- (4,5 mg/ml) ja dekstroosi- (25 mg/ml) injektioneestettä (0,45 % natriumkloridia ja 2,5 % dekstroosia) tai Ringerin laktatiliuosta. Infuusion valmisteluun voidaan käyttää 100 ml:n infuusiopussia sen mukaan, mikä on potilaan tarvitsema infuusioliuoksen määrä. Laskimoinfuusion käyttökuntoon saattamisen aloittamisen ja valmistelun lopettamisen välinen kokonaisaika saa olla korkeintaan 30 minuuttia.

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/16/1109/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.2.2020

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