

## **PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zavicefta 2 g/0,5 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller ceftazidimpentahydrat motsvarande 2 g ceftazidim och avibaktam-natrium motsvarande 0,5 g avibaktam.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 167,3 mg ceftazidim och 41,8 mg avibaktam (se avsnitt 6.6).

Hjälpämnen med känd effekt: Varje injektionsflaska innehåller 6,44 mmol natrium (cirka 148 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gult pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zavicefta är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade urinvägsinfektioner (komlicerad UVI), inklusive pyelonefrit
- Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni

Zavicefta är även avsett för behandling av infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att Zavicefta bör användas vid behandling av infektioner som orsakas av aeroba gramnegativa organismer hos vuxna patienter med begränsade behandlingsmöjligheter endast efter konsultation med läkare som har tillbörlig erfarenhet av behandling av infektionssjukdomar (se avsnitt 4.4).

## Dosering

Tabell 1 visar den rekommenderade intravenösa dosen för patienter med en beräknad kreatininclearance (CrCl)  $\geq 51$  ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Tabell 1 Rekommenderad intravenös dos för patienter med en beräknad CrCl  $\geq 51$  ml/min<sup>1</sup>

| Typ av infektion   | Dos av<br>ceftazidim/avibaktam | Frekvens      | Infusionstid | Behandlingstid   |
|--|--------------------------------|---------------|--------------|--|
| Komplicerade intraabdominella infektioner <sup>2,3</sup>   | 2 g/0,5 g                      | Var 8:e timme | 2 timmar     | 5-14 dagar   |
| Komplicerad UVI, inklusive pyelonefrit <sup>3</sup>  | 2 g/0,5 g                      | Var 8:e timme | 2 timmar     | 5-10 dagar <sup>4</sup>  |
| Sjukhusförvärvad pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni <sup>3</sup>  | 2 g/0,5 g                      | Var 8:e timme | 2 timmar     | 7-14 dagar   |
| Infektioner orsakade av gramnegativa aeroba organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ <sup>2,3</sup> | 2 g/0,5 g                      | Var 8:e timme | 2 timmar     | Med hänsyn tagen till infektionens svårighetsgrad, patogener och patientens kliniska och bakteriologiska utveckling <sup>5</sup> |

<sup>1</sup> CrCl beräknas med Cockcroft-Gaults formel

<sup>2</sup> Används i kombination med metronidazol när anaeroba patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen

<sup>3</sup> Ska användas i kombination med ett antibakteriellt medel mot Grampositiva patogener när dessa är kända för att eller misstänks bidra till den infektiösa processen

<sup>4</sup> Den sammanlagda behandlingstiden som anges kan inkludera intravenöst Zavicefta följt av lämplig oral behandling

<sup>5</sup> Erfarenheten av användning av Zavicefta i mer än 14 dagar är mycket begränsad

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl  $\geq 51$ -  $\leq 80$  ml/min) (se avsnitt 5.2).

Tabell 2 visar de rekommenderade dosjusteringarna för patienter med beräknad CrCl  $\leq 50$  ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 2 Rekommenderad intravenös dos för patienter med beräknad CrCl  $\leq 50$  ml/min<sup>1</sup>

| Beräknad CrCl<br>(ml/min)                             | Dosregim <sup>2</sup> | Frekvens       | Infusionstid |
|---|-----------------------|----------------|--------------|
| 31-50   | 1 g/0,25 g            | Var 8:e timme  | 2 timmar     |
| 16-30   | 0,75 g/0,1875 g       | Var 12:e timme | 2 timmar     |
| 6-15  | 0,75 g/0,1875 g       | Var 24:e timme | 2 timmar     |
| End Stage Renal Disease<br>(ESRD) patienter med eller | 0,75 g/0,1875 g       | Var 48:e timme | 2 timmar     |

utan hemodialys<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> CrCl beräknas med Cockcroft-Gaults formel

<sup>2</sup> Dosrekommendationerna baseras på farmakokinetisk modellering

<sup>3</sup> Ceftazidim och avibaktam avlägsnas vid hemodialys (se avsnitt 4.9 och 5.2). Under hemodialysdagarna ska doseringen av Zavicefta ske efter slutförd hemodialys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringssätt

Zavicefta administreras via intravenös infusion under 120 minuter med en infusionsvolym på 100 ml.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot någon antibiotika av typen cefalosporiner.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av  $\beta$ -laktamantibiotika (t.ex. penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och i vissa fall livshotande överkänslighetsreaktioner är möjliga (se avsnitt 4.3 och 4.8). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med Zavicefta omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas omedelbart.

Innan behandlingen påbörjas ska det fastställas huruvida patienten har en historik med överkänslighetsreaktioner mot ceftazidim, andra cefalosporiner eller någon annan typ av  $\beta$ -laktamantibiotika. Extra vaksamhet krävs om ceftazidim/avibaktam ges till patienter med en historik av mindre allvarliga överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, monobaktamer eller karbapenemer.

#### *Clostridium difficile*-associerad diarré

*Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats vid behandling med ceftazidim/avibaktam och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Diagnosen bör övervägas hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av Zavicefta (se avsnitt 4.8). Överväg att avbryta behandlingen med Zavicefta och administrera specifik behandling för *Clostridium difficile*. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

## Nedsatt njurfunktion

Ceftazidim och avibaktam elimineras via njurarna. Dosen bör därför minskas enligt graden av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2). Neurologiska sequelae, såsom tremor, myoklonus, icke-konvulsivt status epilepticus, kramper, encefalopati och koma har ibland rapporterats med ceftazidim då dosen inte har reducerats för patienter med nedsatt njurfunktion.

För patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas noggrann övervakning av beräknad kreatininclearance. Hos en del patienter kan kreatininclearance beräknad från serumkreatinin förändras snabbt, speciellt i ett tidigt skede av behandling av infektionen.

## Nefrotoxicitet

Samtidig behandling med höga doser cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel som aminoglykosider eller potenta diuretika (t.ex. furosemid) kan påverka njurfunktionen negativt.

## Serokonversion av direkt antiglobulintest (DAT eller Coombs test) och potentiell risk för hemolytisk anemi

Användning av ceftazidim/avibaktam kan orsaka utveckling av ett positivt direkt antiglobulintest (DAT eller Coombs test), som kan interferera med korstest av blod och/eller kan orsaka läkemedelsinducerad immunhemolytisk anemi (se avsnitt 4.8). Även om DAT-serokonversion ofta förekom hos patienter som fick Zavicefta i kliniska studier (den beräknade frekvensen serokonversion i fas 3-studier var 3,2 % till 20,8 % hos patienter med negativa Coombs test vid baslinjen och vid minst ett uppföljningstest), fanns ingen evidens för hemolys hos patienter som utvecklade ett positivt DAT på behandling. Möjligheten för att hemolytisk anemi kan uppträda i samband med Zavicefta-behandling kan dock inte uteslutas. Patienter som drabbas av anemi under eller efter behandling med Zavicefta bör undersökas för denna möjlighet.

## Begränsningar för kliniska data

Kliniska effekt- och säkerhetsstudier av Zavicefta har utförts vid komplicerade intraabdominella infektioner, cUVI och sjukhusförvärd pneumoni (inklusive ventilatorassocierad pneumoni).

### *Komplicerade intraabdominella infektioner*

I två studier av patienter med komplicerade intraabdominella infektioner var den vanligaste diagnosen (cirka 42 %) perforation av appendix eller peri-appendikulär abscess. Ungefär 87 % av patienterna hade  $\leq 10$  APACHE II-poäng och 4,0 % hade bakteriemi vid baslinjen. Dödsfall förekom hos 2,1 % (18/857) av patienterna som fick Zavicefta och metronidazol och hos 1,4 % (12/863) av patienterna som fick meropenem.

Inom en subgrupp med CrCl på 30 till 50 ml/min vid baslinjen förekom dödsfall hos 16,7 % (9/54) av patienterna som fick Zavicefta och metronidazol och hos 6,8 % (4/59) av patienterna som fick meropenem. Patienter med CrCl på 30 till 50 ml/min fick en lägre dos Zavicefta än den som för närvarande rekommenderas för patienter i denna subgrupp.

### *Komplicerade urinvägsinfektioner*

I två studier av patienter med cUVI, hade 381/1091 (34,9 %) patienter cUVI utan pyelonefrit medan 710 (65,1 %) hade akut pyelonefrit (mMITT-population). Sammanlagt 81 cUVI-patienter (7,4 %) hade bakteriemi vid baslinjen.

### *Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni*

I en enskild studie på patienter med nosokomial pneumoni hade 280/808 (34,7 %) ventilatorassocierad pneumoni och 40/808 (5,0 %) hade bakteriemisk pneumoni vid baslinjen.

### *Patienter med begränsade behandlingsalternativ*

Användningen av ceftazidim/avibaktam för att behandla patienter med infektioner på grund av gramnegativa aeroba patogener som har begränsade behandlingsalternativ baseras på erfarenheten av ceftazidim ensamt och på analyser av det farmakokinetiska-farmakodynamiska förhållandet för ceftazidim/avibaktam (se avsnitt 5.1).

#### Aktivitetsspektrum för ceftazidim/avibaktam

Ceftazidim har ringa eller ingen aktivitet mot majoriteten av grampositiva organismer och anaerober (se avsnitt 4.2 och 5.1). Ytterligare antibakteriella läkemedel ska användas när dessa patogener bidrar eller misstänks bidra till den infektiösa processen.

Den inhiberande spektrat av avibaktam inkluderar många av de enzymer som inaktiverar ceftazidim, inklusive Ambler klass A  $\beta$ -laktamaser och klass C  $\beta$ -laktamaser. Avibaktam inhiberar inte klass B-enzymerna (metallo- $\beta$ -laktamaser) och kan inte inhibera flera av klass D-enzymerna (se avsnitt 5.1).

#### Icke-känsliga organismer

Längre användning kan orsaka överväxt av icke-känsliga organismer (t.ex. enterokocker, svamp) som kan kräva avbrott i behandlingen eller andra lämpliga åtgärder.

#### Interferens med laborietester

Ceftazidim kan påverka kopparreduktionsmetoder (Benedicts, Fehlings, Clinitest) för detektion av glykosuri som leder till falskt positivt resultat. Ceftazidim påverkar inte enzymbaserade tester för glykosuri.

#### Natriumreducerad kost

Varje injektionsflaska innehåller totalt 6,44 mmol natrium (ungefär 148 mg), motsvarande 7,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium. Den dagliga maxdosen av detta läkemedel motsvarar 22,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Detta bör beaktas när Zavicefta administreras till patienter som får natriumreducerad kost.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro* är avibaktam ett substrat till transportörerna OAT1 och OAT3 vilka kan bidra till den aktiva upptagningen av avibaktam från blodet och därmed påverka dess utsöndring. Probenecid (en kraftig OAT-hämmare) hämmar detta upptag med 56 % till 70 % *in vitro* och kan därför möjligen förändra elimineringen av avibaktam. Eftersom ingen klinisk studie har utförts av interaktionen mellan avibaktam och probenecid rekommenderas inte samadministrering av avibaktam och probenecid.

Avibaktam uppvisade ingen signifikant hämning av cytokrom P450-enzymerna *in vitro*. Avibaktam och ceftazidim uppvisade ingen cytokrom P450-induktion *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. Avibaktam och ceftazidim hämmar inte de viktigaste renala eller hepatiska transportörerna vid kliniskt relevant exponering och därför anses interaktionspotentialen via dessa mekanismer vara låg.

Kliniska data har påvisat att det inte finns någon interaktion mellan ceftazidim och avibaktam, eller mellan ceftazidim/avibaktam och metronidazol.

#### *Andra typer av interaktion*

Samtidig behandling med höga doser av cefalosporiner och nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider eller kraftiga diuretika (t.ex. furosemid) kan ha en negativ inverkan på njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Kloramfenikol är antagonistiskt *in vitro* med ceftazidim och andra cefalosporiner. Det är okänt om dessa fynd har någon klinisk relevans, men på grund av risken för antagonism *in vivo* ska denna kombination av läkemedel undvikas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Djurstudier med ceftazidim indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter rörande graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier med avibaktam har visat på reproduktiv toxicitet utan evidens för teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Ceftazidim/avibaktam ska endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna uppväger de möjliga riskerna.

##### Amning

Ceftazidim utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Det är okänt om avibaktam utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ceftazidim/avibaktam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Effekten av ceftazidim/avibaktam på fertiliteten hos människor har inte studerats. Inga data finns tillgängliga från djurstudier med ceftazidim. Djurstudier med avibaktam ger ingen indikation på skadliga effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Oönskade effekter kan uppträda (t.ex. yrsel), vilka kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter administrering av Zavicefta (se avsnitt 4.8).

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I sju kliniska prövningar i fas 2 och fas 3 behandlades 2 024 vuxna patienter med Zavicefta. De vanligaste biverkningarna som inträffade hos  $\geq 5\%$  av patienterna som behandlades med Zavicefta var positivt Coombs direkt test, illamående och diarré. Illamående och diarré hade vanligtvis en lätt till måttlig intensitet.

##### Tabellista över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för enbart ceftazidim och/eller identifierats under fas 2 och fas 3 kliniska studier med Zavicefta. Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorier härleds från biverkningar och/eller potentiellt kliniskt signifikanta avvikande laboratorieresultat och definieras enligt följande konventioner:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Frekvens för biverkningar enligt organsystemklass

| Organsystem-klass                  | Mycket vanliga              | Vanliga   | Mindre vanliga                                       | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens  |
|------------------------------------|-----------------------------|---|--|------------------|--|
| Infektioner och infestationer      |                             | Candidiasis (inklusive candidavulvovaginit och oral candidos)   | Clostridium difficile-kolit<br>Pseudomembranös kolit |                  |  |
| Blodet och lymfsystemet            | Positivt direkt Coombs test | Eosinofili<br>Trombocytos<br>Trombocytopeni   | Neutropeni<br>Leukopeni<br>Lymfocytos                |                  | Agranulocytos<br>Hemolytisk anemi  |
| Immunsystemet                      |                             |   |  |                  | Anafylaktisk reaktion  |
| Centrala och perifera nervsystemet |                             | Huvudvärk<br>Yrsel  | Parestesi  |                  |  |
| Magtarmkanalen                     |                             | Diarré<br>Buksmärtor<br>Illamående<br>Kräkning  | Dysgeusi   |                  |  |
| Lever och gallvägar                |                             | Ökad alaninaminotransferas<br>Ökad aspartataminotransferas<br>Ökat alkaliskt fosfat i blodet<br>Ökad gammaglutamyltransferas<br>Laktatdehydrogenas i blodet<br>Ökad |  |                  | Ikterus  |
| Hud och subkutan vävnad            |                             | Makulopapulösa hudutslag<br>Urtikaria<br>Klåda  |  |                  | Toxisk epidermal nekrolys<br>Stevens-Johnsons sjukdom<br>Erythema multiforme<br>Angioödem<br>Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) |



| Organsystem-klass  | Mycket vanliga | Vanliga  | Mindre vanliga  | Mycket sällsynta           | Ingen känd frekvens |
|--|----------------|--|---|----------------------------|---------------------|
|  |                |  |   |                            |                     |
| Njurar och urinvägar                                       |                |  | Förhöjt blodkreatinin<br><br>Förhöjd blodurea<br><br>Akuta njurskador | Tubulointerstitiell nefrit |                     |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssätlet |                | Trombos vid infusionsstället<br><br>Flebit vid infusionsstället<br><br>Pyrexia |   |                            |                     |

#### Pediatrik population

Säkerhetsutvärderingen hos barn är baserad på säkerhetsdata från en prövning där 61 pediatrika patienter som fyllt 3 år men inte 18 år fick Zavicefta mot komplicerade intraabdominella infektioner. Totalt sett liknade säkerhetsprofilen för dessa 61 barn motsvarande den som sågs hos den vuxna populationen med komplicerade intraabdominella infektioner.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoseriing med ceftazidim/avibaktam kan orsaka neurologiska sequelae såsom encefalopati, konvulsioier och koma på grund av ceftazidim-komponenten.

Serumnivåerna av ceftazidim kan reduceras av hemodialys eller peritonealdialys. Under en 4 timmar lång hemodialysperiod avlägsnades 55 % av avibaktamdosen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, ceftazidim, kombinationer, ATC-kod: J01DD52

#### Verkningsmekanism

Ceftazidim hämmar bakteriell peptidoglykancellväggssyntes efter att ha bundit till penicillinbindande proteiner (PBP), vilket leder till bakteriell cell-lys och celledöd. Avibaktam är en non- $\beta$ -laktam  $\beta$ -laktamashämmare som verkar genom att bilda en kovalent bindning med enzymet som är stabil för hydrolys. Den hämmar både Ambler klass A och klass C  $\beta$ -laktamaser och en del klass D-enzymmer, inklusive betalaktamas med utvidgat spektrum (ESBL), KPC och OXA-48-karbapenemaser, och AmpC-enzymmer. Avibaktam inhiberar inte klass B-enzymmer (metallo- $\beta$ -laktamaser) och kan inte inhibera flertalet klass D-enzymmer.

#### Resistens

Bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka ceftazidim/avibaktam inkluderar muterade eller förvärvade PBP, minskad yttre membranpermeabilitet för någon av komponenterna, aktiv efflux av endera komponenten och  $\beta$ -laktamasenzymmer refraktära mot hämning av avibaktam och som kan hydrolysera ceftazidim.

#### Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

Ingen synergj eller antagonism påvisades i *in vitro*-studier med kombinationer av ceftazidim/avibaktam och metronidazol, tobramycin, levofloxacin, vankomycin, linezolid, kolistin och tigecyklin.

#### Brytpunkter vid resistensbestämning

Brytpunkter för tolkning av minsta hämmande koncentration (MIC) som fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ceftazidim/avibaktam är följande:

| <b>Organismer</b>             | <b>Känsliga</b> | <b>Resistenta</b> |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>     | $\leq 8$ mg/l   | $> 8$ mg/l        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | $\leq 8$ mg/l   | $> 8$ mg/l        |

#### Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Ceftazidims antimikrobiella aktivitet mot specifika patogener har visat sig bäst korrelera med den procentuella tiden som koncentrationen av fritt läkemedel överstiger den minsta hämmande koncentrationen för ceftazidim/avibaktam över dosintervallet (%fT  $>$ MIC av ceftazidim/avibaktam). För avibaktam är PK-PD-indexet den procentuella tiden som koncentrationen av fritt läkemedel överstiger en tröskelkoncentration över dosintervallet (%fT  $>$ C<sub>T</sub>).

#### Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot nedanstående patogener som var känsliga för ceftazidim/avibaktam *in vitro*.

### **Komplicerade intraabdominella infektioner**

Gramnegativa mikroorganismer

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

### **Komplicerade urinvägsinfektioner**

Gramnegativa mikroorganismer

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

### **Sjukhusförvärd pneumoni, inklusive ventilatorassocierad pneumoni**

Gramnegativa mikroorganismer

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

Klinisk effekt mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna har inte fastställts, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för ceftazidim/avibaktam när förvärvade resistensmekanismer inte förekommer.

Gramnegativa mikroorganismer

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

*In vitro*-data indikerar att följande species inte är känsliga för ceftazidim/avibaktam.

- *Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga och meticillinresistenta)
- Anaerober
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zavicefta för en eller flera grupper av den pediatrikska populationen för behandling av intraabdominella infektioner,

urinvägsinfektioner, pneumoni och infektioner med gramnegativa bakterier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

För både ceftazidim och avibaktam är den humana proteinbindningen cirka 10 % respektive 8 %. Jämviktsskoncentrationens distributionsvolym för ceftazidim och avibaktam var ungefär 22 l respektive 18 l hos friska vuxna efter ett flertal doser med 2 000 mg/500 mg ceftazidim/avibaktam infuserade under 2 timmar var 8:e timme. Både ceftazidim och avibaktam penetrerar humant bronkialsekret (ELF) i samma omfattning, med koncentrationer runt 30 % av dem i plasma. Koncentrationstidsprofilerna är liknande för epitelvätska och plasma.

Ceftazidims penetration genom en intakt blod-hjärnbarriär är dålig. Ceftazidimkoncentrationer på 4-20 mg/l eller mer har uppnåtts i CSV vid inflammerade meninger. Avibaktams penetration genom blod-hjärnbarriären har inte studerats kliniskt, men hos kanin med inflammerade meninger var exponeringen av ceftazidim och avibaktam i CSV 43 % respektive 38 % av plasma-AUC. Ceftazidim passerar lätt över till placentan, och utsöndras i bröstmjölken.

### Metabolism

Ceftazidim metaboliseras inte. Ingen metabolisering av avibaktam observerades i human levervävnad (mikrosomer och hepatocyter). Oförändrad avibaktam var den huvudsakliga läkemedelskomponenten i human plasma och urin efter dosering med [<sup>14</sup>C]-avibaktam.

### Eliminering

Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för både ceftazidim och avibaktam är ungefär 2 timmar efter intravenös administrering. Ceftazidim utsöndras oförändrat i urinen via glomerulär filtrering, cirka 80-90 % av dosen utsöndras via urinen inom 24 timmar. Avibaktam utsöndras oförändrat i urinen med en renal clearance på cirka 158 ml/min, vilket tyder på aktiv tubulär sekretion förutom glomerulär filtrering. Cirka 97 % av avibaktamdosen utsöndras via urinen, 95 % inom 12 timmar. Mindre än 1 % av ceftazidim utsöndras via gallan och mindre än 0,25 % av avibaktam utsöndras i faeces.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för både ceftazidim och avibaktam är i stort sett linjär under det studerade dosintervallet (50 mg till 2 000 mg) vid en enstaka intravenös administrering. Ingen märkbar ackumulering av ceftazidim eller avibaktam observerades efter flerfaldiga intravenösa infusioner med 2 000 mg/500 mg ceftazidim/avibaktam som administrerades var 8:e timme i upp till 11 dagar för friska vuxna med normal njurfunktion.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Elimineringen av ceftazidim och avibaktam är lägre hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion. De genomsnittliga ökningarna är 3,8-faldiga respektive 7-faldiga i AUC för avibaktam hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Lätt till måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på farmakokinetiken för ceftazidim hos individer som fick 2 g administrerat intravenöst var 8:e timme i 5 dagar, förutsatt att njurfunktionen inte var nedsatt. Farmakokinetiken för ceftazidim har inte fastställts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för avibaktam har inte fastställts hos patienter för någon grad av nedsatt leverfunktion.

Eftersom ceftazidim och avibaktam inte förefaller genomgå någon betydande hepatisk metabolism förväntas inte systemisk clearance för endera substansen ändras signifikant av nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre patienter (≥65 år)*

Reducerad ceftazidimclearance observerades hos äldre patienter, vilken primärt var orsakad av åldersrelaterad minskning av njurclearance av ceftazidim. Medelvärdet för ceftazidims halveringstid låg mellan 3,5 till 4 timmar efter intravenösa bolusdoser med 2 g var 12:e timme för äldre patienter från 80 år och uppåt.

Efter en intravenös engångsadministrering av 500 mg avibaktam som en 30 minuters infusion hade de äldre patienterna en längre halveringstid av avibaktam. Detta kan troligen tillskrivas en åldersrelaterad minskning av njurclearance.

#### *Kön och etnisk härkomst*

Farmakokinetiken för ceftazidim/avibaktam påverkas inte nämnvärt av kön eller etnisk härkomst.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Ceftazidim

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med ceftazidim.

#### Avibaktam

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med avibaktam.

#### Reproduktionstoxicitet

I dräktiga kaniner som administrerats avibaktam 300 och 1 000 mg/kg/dag sågs en dosrelaterad minskning av medelfostervikten och en försening i förbening av skelettet, effekter vilka kan ha samband med maternell toxicitet. Plasmaexponeringsnivåer vid NOAEL (100 mg/kg/dag) för moder och foster tyder på måttliga till låga säkerhetsmarginaler.

För råttor observerades inga skadliga effekter på embryofetal utveckling eller fertilitet. När råttor fick avibaktam administrerat under graviditeten och digivningen observerades inga effekter på överlevnad, tillväxt eller utveckling hos ungarna. En ökad förekomst av utvidgat njurbäcken och utvidgade urinvägar observerades hos mindre än 10 % av råttungarna vid en exponering av modern som var större än eller cirka 1,5 gånger exponeringen i människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumkarbonat (vattenfri)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

### Torrt pulver:

3 år

### Efter beredning:

Den beredda injektionsflaskan ska användas omedelbart.

### Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 24 timmar vid 2-8 °C, följt av upp till 12 timmar i högst 25 °C.

Sett ur en mikrobiologisk synvinkel bör läkemedelsprodukten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan den används helt och hållet användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, om inte beredning och utspädning har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

20 ml glasflaska (typ 1) försluten med en gummikork (halobutyl) och aluminiumförsegling med flip-off-förslutning.

Läkemedelsprodukten levereras i förpackningar om 10 injektionsflaskor.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Pulvret måste rekonstitueras med vatten för injektionslösningar och det resulterande koncentratet måste sedan omedelbart spädas innan användning. Den beredda lösningen är blekt gul och partikelfri.

Gängse aseptiska tekniker ska användas vid beredning och administrering av lösningen.

1. För in sprutans nål genom injektionsflaskans försegling och injicera 10 ml sterilt vatten för injektioner.
2. Dra tillbaka nålen och skaka injektionsflaskan för att få en klar lösning.
3. För inte in någon nål för att lätta på trycket förrän produkten har lösts upp. För in en nål genom injektionsflaskans försegling för att lätta på övertrycket i injektionsflaskan.
4. Överför omedelbart all den resulterande lösningen (cirka 12,0 ml) till en infusionspåse. Dosreducering kan uppnås genom att föra över en lämplig dos av den resulterande lösningen till en infusionspåse, baserat på ett innehåll av ceftazidim och avibaktam på 167,3 mg/ml respektive 41,8 mg/ml. En dos på 1 000 mg/250 mg eller 750 mg/187,5 mg motsvaras av 6,0 ml respektive 4,5 ml resulterande lösning.

Obs: För att bevara produktens sterilitet är det viktigt att nålen för att lätta på trycket inte förs in genom injektionsflaskans försegling innan produkten lösts upp.

Injektionsflaskor med ceftazidim/avibaktam-pulver ska rekonstitueras med 10 ml sterilt vatten för injektioner, följt av omskakning tills innehållet lösts upp.

En infusionspåse kan innehålla något av följande: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning, dextros 50 mg/ml (5 %) injektionslösning, natriumklorid 4,5 mg/ml och dextros 25 mg/ml injektionslösning (0,45 % natriumklorid och 2,5 % dextros), Ringer-laktat. En infusionspåse på 100 ml kan användas för att bereda infusionen, beroende på patientens volymbehov. Det totala tidsintervallet mellan att rekonstitueringen påbörjas tills att beredningen av den intravenösa infusionen är klar får inte överskrida 30 minuter.

Varje injektionsflaska är enbart avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1109/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

24 juni 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.2.2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.