

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje ceftazidimum pentahydricum odpovídající ceftazidimum 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku ceftazidimum 167,3 mg a avibactamum 41,8 mg (viz bod 6.6).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna lahvička obsahuje 6,44 mmol sodíku (přibližně 148 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zavicefta je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI)
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (pneumonie při použití umělé ventilace - VAP)

Přípravek Zavicefta je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se, aby byl přípravek Zavicefta používán k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi pouze po konzultaci s lékařem s dostatečnými zkušenostmi s vedením léčby infekčních onemocnění (viz bod 4.4).

Dávkování

V Tabulce 1 jsou uvedeny doporučené dávky pro intravenózní podání u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu ($CrCl$) ≥ 51 ml/min (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 1 Doporučené dávky k intravenóznímu podání pro pacienty s odhadovanou CrCl ≥ 51 ml/min¹

Druh infekce	Dávka ceftazidimu/avibaktamu	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
Komplikované IAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-14 dnů
Komplikované UTI včetně pyelonefritidy ³	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-10 dnů ⁴
Nozokomiální pneumonie včetně VAP ³	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	7-14 dnů
Infekce vyvolané gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi ^{2,3}	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	Podle závažnosti infekce, patogena(ů) a vývoje klinických a bakteriologických ukazatelů u pacienta ⁵

¹ Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce

² Pro použití v kombinaci s metronidazolem, pokud jsou známy anaerobní patogeny nebo existuje podezření na to, že se mohou podílet na průběhu infekčního onemocnění

³ Má se použít v kombinaci s antibakteriální látkou účinnou proti grampozitivním patogenům, pokud jsou tyto patogeny známy nebo existuje podezření na to, že se podílejí na průběhu infekčního onemocnění

⁴ Celková doba trvání antibakteriální léčby může zahrnovat intravenózní podávání přípravku Zavicefta a vhodnou následnou perorální léčbou

⁵ Zkušenosti s použitím přípravku Zavicefta po dobu delší než 14 dnů jsou velmi omezené

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl $\geq 51 - \leq 80$ ml/min) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Tabulka 2 uvádí doporučené úpravy dávkování u pacientů s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulka 2 Doporučené intravenózní dávky u pacientů s odhadovanou CrCl ≤ 50 ml/min¹

Odhadovaná CrCl (ml/min) ²	Dávkový režim	Frekvence	Doba infuze
31-50	1 g/0,25 g	Každých 8 hodin	2 hodiny
16-30	0,75 g/0,1875 g	Každých 12 hodin	2 hodiny
6-15	0,75 g/0,1875 g	Každých 24 hodin	2 hodiny
ESRD včetně pacientů na hemodialýze ³	0,75 g/0,1875 g	Každých 48 hodin	2 hodiny

¹ Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce

² Doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování

³ Ceftazidim a avibaktam lze odstranit hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Dávka přípravku Zavicefta ve dnech hemodialýzy se má podat po dokončení hemodialýzy.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Zavicefta se podává jako intravenózní infuze o objemu 100 ml po dobu 120 minut.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jakýkoli cefalosporin s antibakteriálním účinkem.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžká kožní reakce) na jakékoli jiné beta-laktamové antibiotikum (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba přípravkem Zavicefta okamžitě přerušena a zahájí se adekvátní neodkladná opatření.

Před zahájením léčby se má zjistit, zda má pacient v anamnéze hypersenzitivní reakce na ceftazidim, jiné cefalosporiny nebo jiné typy beta-laktamových antibiotik. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů, kterým je podáván ceftazidim/avibaktam, pokud mají v anamnéze nezávažnou hypersenzitivitu na peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy.

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile*

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile* byl hlášen u ceftazidimu/avibaktamu a může být mírné až život ohrožující intenzity. Z tohoto důvodu je důležité uvažovat o této diagnóze u pacientů s průjmem v průběhu podávání přípravku Zavicefta nebo po ukončení jeho podání (viz bod 4.8). V případě *Clostridium difficile* se má zvážit přerušování léčby a nasazení specifické léčby onemocnění způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Nemají se podávat přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

Porucha funkce ledvin

Ceftazidim a avibaktam jsou vylučovány ledvinami, a proto se má dávka snížit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Občas byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonie, nekonvulzivní status epilepticus, křeče, encefalopatii a kóma, pokud u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla snížena dávka ceftazidimu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivě sledovat odhadovanou clearance kreatininu, protože u některých pacientů, zejména v počátku léčby infekce, se může odhadovaná clearance sérového kreatininu rychle změnit.

Nefrotoxická

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin.

Přímý antiglobulinový test sérokonverze (DAGT nebo Coombsův test) a potenciální riziko hemolytické anémie.

Použití cefazidimu/avibaktamu může vyvolat pozitivitu přímého antiglobulinového testu (DAGT nebo Coombsův test), což může interferovat s výsledky získanými z krve a/nebo může vyvolat polékovou imunologicky navozenou hemolytickou anémii (viz bod 4.8). Zatímto sérokonverze DAGT u pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byla v klinických studiích velmi častá (odhadovaná četnost sérokonverze podle positivity přímého Coombsova testu ve studiích fáze 3 byla 3,2 % až 20,8 % u pacientů s původně negativním výsledkem testu a nejméně jedním opakovaním testu). Neexistoval žádný důkaz hemolýzy u pacientů, kteří vykazovali pozitivní DAGT v průběhu léčby. Nicméně možnost hemolytické anémie ve spojitosti s léčbou přípravkem Zavicefta nelze vyloučit. Pacienti s projevy anémie v průběhu léčby přípravkem Zavicefta nebo po ní mají být na možnost této komplikace vyšetřeni.

Omezení klinických údajů

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Zavicefta byla potvrzena pouze u cIAI a cUTI.

Komplikované intraabdominální infekce

Ve dvou studiích s pacienty s cIAI byla nejčastější diagnózou (přibližně 42 %) perforace slepého střeva nebo periapendikální absces. Na počátku léčby mělo přibližně 87 % pacientů skóre podle škály APACHE II ≤ 10 a 4,0 % měla na vstupu bakteriemií. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Zavicefta a metronidazolem bylo 2,1 % úmrtí (18/857) a u pacientů léčených meropenemem 1,4 % úmrtí (12/863).

V podskupině se vstupní hodnotou CrCl 30 až 50 ml/min byl u pacientů s přípravkem Zavicefta a metronidazolem podíl úmrtí 16,7 % (9/54) a u pacientů s meropenemem 6,8 % (4/59). Pacientům s CrCl 30 až 50 ml/min byla podávána nižší dávka přípravku Zavicefta ve srovnání s dávkou, která je nyní doporučena v této podskupině pacientů.

Komplikované infekce močových cest

Ve dvou studiích s pacienty s cUTI bylo zařazeno 381/1091 (34,9 %) pacientů bez pyelonefritidy a 710 (65,1 %) pacientů s akutní pyelonefritidou (mMITT populace). Celkově mělo 81 pacientů s cUTI (7,4 %) bakteriemií na vstupu.

Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie

Použití cefazidimu/avibaktamu k léčbě pacientů s nozokomiální pneumonií včetně ventilátorové pneumonie je založeno na zkušenostech se samotným cefazidimem a na analýze farmakokineticko-farmakodynamických vztahů pro cefazidim/avibaktam.

Pacienti s omezenými léčebnými možnostmi

Použití cefazidimu/avibaktamu k léčbě pacientů infikovaných gramnegativními aerobními patogeny, kde jsou terapeutické možnosti omezené, je založeno na zkušenostech se samotným cefazidimem a na analýze farmakokineticko-farmakodynamických vztahů pro cefazidim/avibaktam (viz bod 5.1).

Spektrum účinnosti cefazidimu/avibaktamu

Cefazidim není účinný nebo má malou účinnost proti většině grampozitivních a anaerobních mikroorganismů (viz body 4.2 a 5.1). Mají se použít další antibakteriální látky, pokud jsou tyto patogeny známy, resp. existuje podezření, že se podílejí na infekčním onemocnění.

Inhibiční spektrum avibaktamu zahrnuje mnoho enzymů, které inaktivují ceftazidim, včetně beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D (viz bod 5.1).

Necitlivé mikroorganismy

Dlouhodobější používání může vést k nadměrnému pomnožení necitlivých mikroorganismů (např. enterokoky, plísně), což může vyžadovat přerušování léčby nebo jiná vhodná opatření.

Interference s laboratorními testy

Ceftazidim může interferovat s metodami založenými na redukci mědi (Benediktův test, Fehlingův test, Clinitest) k detekci glykosurie, a tak vést k falešně pozitivním výsledkům. Ceftazidim neinterferuje s enzymovými testy používanými k detekci glykosurie.

Kontrolovaná sodíková dieta

Jedna injekční lahvička přípravku obsahuje 6,44 mmol sodíku (přibližně 148 mg). Nutno vzít v úvahu při podávání přípravku Zavicefta u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Avibaktam je v podmínkách *in vitro* substrátem pro transportéry OAT1 a OAT3, které mohou přispívat k aktivnímu příjmu avibaktamu z krve, a tedy ovlivnit jeho exkreci. Probenecid (účinný inhibitor OAT) inhibuje tento příjem v podmínkách *in vitro* o 56 až 70 % a z tohoto důvodu má potenciál měnit eliminaci avibaktamu. Protože nebyla provedena klinická studie interakce avibaktamu a probenecidu, souběžné podávání avibaktamu a probenecidu se nedoporučuje.

Avibaktam neprokázal *in vitro* žádnou významnou inhibici enzymů cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách *in vitro* žádnou indukci cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim neinhibují v klinicky relevantním rozsahu expozic hlavní renální nebo jaterní transportéry a z tohoto důvodu je potenciál interakce prostřednictvím tohoto mechanismu považován za nízký.

Klinické údaje prokázaly, že neexistuje interakce mezi ceftazidimem a avibaktamem a mezi ceftazidimem/avibaktamem a metronidazolem.

Další typy interakce

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin (viz bod 4.4).

Chloramfenikol je v podmínkách *in vitro* antagonistou ceftazidimu a dalších cefalosporinů. Klinická relevance tohoto poznatku není známa, ale vzhledem k možnosti antagonismu v podmínkách *in vivo* se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie ceftazidimu u zvířat neukazuje na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, vývoj v porodním období nebo po porodu. Studie s avibaktamem u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu bez teratogenních účinků (viz bod 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se mají používat v průběhu těhotenství, pokud potenciální prospěch převáží nad možným rizikem.

Kojení

Ceftazidim proniká v malém množství do mateřského mléka u člověka. Není známo, zda avibaktam proniká do mateřského mléka u člověka. Riziko pro novorozence/děti nelze vyloučit. Je třeba učinit rozhodnutí, zda v průběhu kojení pokračovat nebo přerušit/ukončit léčbu ceftazidimem/avibaktamem na základě zvážení prospěchu z kojení pro dítě, resp. prospěchu z léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky ceftazidimu/avibaktamu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Nejsou dostupné žádné údaje ze studií s ceftazidimem u zvířat. Studie avibaktamu na zvířatech neukazují na škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku Zavicefta se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V šesti klinických studiích fáze 2 a 3 byl přípravek Zavicefta podán 1588 dospělým pacientům. Nejčastějšími nežádoucími účinky vyskytujícími se u $\geq 5\%$ pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byl pozitivní přímý Coombsův test, nauzea a průjem. Nauzea a průjem byly obvykle mírné nebo středně závažné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného ceftazidimu a/nebo byly identifikovány v průběhu všech klinických studií fáze 2 a 3 s přípravkem Zavicefta. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a tříd orgánových systémů. Kategorie četností jsou odvozeny od nežádoucích účinků a/nebo potenciálně klinicky významných laboratorních odchylek a jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/100$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3 Četnost nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Kandidóza (včetně vulvovaginální kandidózy a orální kandidózy)	Kolitida způsobená Clostridium difficile Pseudomembranózní kolitida		
Poruchy krve a lymfatického systému	Pozitivní přímý Coombsův test	Eosinofilie Trombocytóza	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anémie

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
			Lymfocytóza		
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Parestezie		
Gastrointestinální poruchy		Průjem Bolest břicha Nauzea Zvracení	Dysgeuzie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená gama-glutamyltransferáza Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi			Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Makulopapulární vyrážka Kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza Stevens-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioedém Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny urey v krvi Akutní porucha ledvin	Tubulointersticiální nefritida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Trombózy v místě zavedení infuze Flebitida v místě zavedení infuze Pyrexie			

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování ceftazidimem/avibaktamem může vést k neurologickým následkům včetně encefalopatie, křečí a kómatu vzhledem k ceftazidimu.

Hladiny ceftazidimu v séru mohou být sníženy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. V průběhu 4hodinové hemodialýzy bylo odstraněno 55 % dávky avibaktamu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, ceftazidim, kombinace, ATC kód: J01DD52

Mechanismus účinku

Ceftazidim inhibuje syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterie po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP), což vede k lýze a zániku bakteriální buňky. Avibaktam je nebetalaktamový, beta-laktamázní inhibitor, který účinkuje tak, že vytváří kovalentní aditivní produkt s enzymem, který je stabilní vůči hydrolýze. Inhibuje beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace a některé enzymy třídy D včetně beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL), KPC a OXA-48

karbapenemázy a enzymy AmpC. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D.

Rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence, které by mohly potenciálně ovlivnit ceftazidim/avibaktam, zahrnují mutantní nebo získané PBPs, sníženou permeabilitu vnější membrány pro obě látky, aktivní eflux obou léčivých látek a beta-laktamázy odolné k inhibičnímu účinku avibaktamu a schopné hydrolyzovat ceftazidim.

Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami

Studie kombinací ceftazidimu/avibaktamu s metronidazolem, tobramycinem, levofloxacinem, vankomycinem, linezolidem, kolistinem a tigecyklinem v podmínkách *in vitro* neprokázaly synergii nebo antagonismus.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) podle Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro ceftazidim/avibaktam jsou následující:

Mikroorganismy	Citlivý	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antimikrobiální aktivita ceftazidimu vůči specifickým patogenům ukázala nejlepší korelaci s podílem času koncentrace volné léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací ceftazidimu/avibaktamu v průběhu dávkového intervalu (%T > MIC ceftazidimu/avibaktamu). Pro avibaktam je PK-PD index podíl času koncentrace volné léčivé látky nad hraniční koncentrací v průběhu dávkového intervalu (%T > C_T).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti následujícím patogenům, které byly citlivé na ceftazidim/avibaktam v podmínkách *in vitro*.

Komplikované intraabdominální infekce

Gramnegativní mikroorganismy

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

Komplikované infekce močových cest

Gramnegativní mikroorganismy

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

Nebyla stanovena klinická účinnost vůči následujícím patogenům, které jsou relevantní s ohledem na schválené indikace, ačkoli *in vitro* studie naznačují, že jsou citlivé na ceftazidim/avibaktam při absenci získaného mechanismu rezistence.

Gramnegativní mikroorganismy

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

In vitro údaje ukazují, že následující druhy nejsou citlivé na ceftazidim/avibaktam.

- *Staphylococcus aureus* (methicilin-citlivé i methicilin-rezistentní)
- Anaerobní mikroorganismy
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zavicefta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě intraabdominálních infekcí, infekcí močových cest, pneumonie a gramnegativních bakteriálních infekcí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Vazba ceftazidimu i avibaktamu na lidský protein je přibližně 10 %, resp. 8 %. Distribuční objemy v ustáleném stavu u zdravých dospělých po opakovaném podání 2000 mg/500 mg ceftazidimu/avibaktamu ve formě 2hodinové infuze každých 8 hodin jsou přibližně 22 l, resp. 18 l. Ceftazidim i avibaktam pronikají do tekutiny bronchiální epiteliální výstelky (ELF) ve stejném rozsahu v koncentraci odpovídající přibližně 30 % koncentrace v plazmě.

Průnik ceftazidimu intaktní hematoencefalickou bariérou je špatný. Při zánětu mozkových blan byly v cerebrospinální tekutině naměřeny koncentrace ceftazidimu 4 až 20 mg/l nebo i více. Průnik avibaktamu hematoencefalickou bariérou nebyl v klinických podmínkách studován; nicméně u králíků s meningitidou byly expozice CSF ceftazidimu a avibaktamu 43 %, resp. 38 % AUC v plazmě. Ceftazidim prostupuje snadno placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

Biotransformace

Ceftazidim není metabolizován. Nebyl pozorován žádný metabolismus avibaktamu v preparátech lidských jater (mikrozomy a hepatocyty). Nezměněný avibaktam byl hlavní látkou nalezenou v lidské plazmě a moči po podání značeného [¹⁴C] avibaktamu.

Eliminace

Terminální poločas eliminace ($t_{1/2}$) po intravenózním podání ceftazidimu a avibaktamu je přibližně 2 hodiny. Nezměněný ceftazidim je vylučován glomerulární filtrací do moči; přibližně 80-90 % dávky je v průběhu 24 hodin vyloučeno do moči. Nezměněný avibaktam je vylučován do moči a renální clearance je přibližně 158 ml/min, což předpokládá aktivní tubulární sekreci vedle glomerulární filtrace; přibližně 97 % dávky avibaktamu je vyloučeno do moči, 95 % do 12 hodin. Méně než 1 % ceftazidimu je vyloučeno žlučí a méně než 0,25 % avibaktamu je vyloučeno stolicí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftazidimu a avibaktamu je po jednorázovém intravenózním podání dávky ve studovaném dávkovém rozmezí (50 mg až 2000 mg) přibližně lineární. Nebyla pozorována žádná kumulace ceftazidimu nebo avibaktamu po opakovaných intravenózních infuzích 2000 mg/500 mg ceftazidimu/avibaktamu podávaných každých 8 hodin až po dobu 11 dní zdravým dospělým jedincům s normální funkcí ledvin.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Eliminace ceftazidimu a avibaktamu je snížena u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin je průměrný nárůst AUC avibaktamu 3,8násobný, resp. 7násobný (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Lehká až středně těžká porucha funkce jater neměla žádný vliv na farmakokinetiku ceftazidimu u jedinců, kterým byly podávány 2 g intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dní za předpokladu, že pacient netrpěl poruchou funkce ledvin. Farmakokinetika ceftazidimu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena. Farmakokinetika avibaktamu u pacientů s různými stupni závažnosti poruchy funkce jater nebyla stanovena.

Protože se zdá, že ceftazidim a avibaktam nejsou významně metabolizovány v játrech, neočekává se, že by systémová clearance obou léčivých látek byla významně změněna v souvislosti s poruchou jater.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Snížená clearance ceftazidimu byla pozorována u starších pacientů a byla primárně způsobena poklesem renální clearance ceftazidimu související s věkem. Průměrný poločas eliminace ceftazidimu byl v rozmezí od 3,5 do 4 hodin po podání intravenózní bolusové dávky 2 g každých 12 hodin starším pacientům ve věku 80 let nebo starším.

Po intravenózním podání jednotlivé dávky 500 mg avibaktamu v podobě 30minutové intravenózní infuze vykazovali starší pacienti delší terminální poločas eliminace avibaktamu, což může být důsledkem poklesu funkce ledvin v závislosti na věku.

Pohlaví a rasa

Farmakokinetika ceftazidimu/avibaktamu není významně ovlivněna pohlavím nebo rasou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ceftazidim

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s ceftazidimem prováděny.

Avibaktam

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s avibaktamem prováděny.

Reprodukční toxicita

U březích králíků, kterým byl podáván avibaktam v dávkách 300 a 1000 mg/kg/den, byla zjištěna nižší průměrná hmotnost plodu v závislosti na dávce a opožděná osifikace, potenciálně související

s toxicitou pro samici. Úrovně expozice v plazmě u samice a plodu NOAEL (100 mg/kg/den) ukazují na střední až nízký bezpečnostní profil. U laboratorních potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na embryofetální vývoj a fertilitu. Po podání avibaktamu v průběhu březosti a laktace u laboratorních potkanů nedošlo k vlivu na přežití mláďat, jejich růst nebo vývoj, ačkoli došlo k nárůstu výskytu dilatace ledvinových pánviček a močovodů u méně než 10 % mláďat při expozici samic vyšších nebo stejných jako je přibližně 1,5násobek léčebné expozice u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan sodný (bezvodý)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek

3 roky

Po rekonstituci

Lahvička po rekonstituci se má použít okamžitě.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně na dobu 12 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dvacetimililitrová skleněná injekční lahvička (třídy 1) uzavřená pryžovou halobutylovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Prášek musí být rekonstituován vodou na injekci a výsledný koncentrát musí být okamžitě naředěn před dalším použitím. Rekonstituovaný roztok je světle žlutý a bez viditelných částic.

Při přípravě a podání roztoku se mají dodržovat standardní aseptické postupy.

1. Zaveďte jehlu stříkačky zátkou lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody na injekci.
2. Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
3. Nezavádějte jehlu umožňující přístup vzduchu, dokud není přípravek rozpuštěn. Zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak.
4. Okamžitě přeneste veškerý obsah (přibližně 12,0 ml) připraveného roztoku do infuzního vaku. Snižování dávky lze dosáhnout přenesením odpovídajícího objemu připraveného roztoku do infuzního vaku za předpokladu, že obsah ceftazidimu, resp. avibaktamu je 167,3, resp. 41,8 mg/ml. Dávkám 1000 mg/250 mg, resp. 750 mg/187,5 mg odpovídá objem roztoku 6,0 ml, resp. 4,5 ml.

Poznámka: pro zachování sterility přípravku je důležité, aby se jehla umožňující přístup vzduchu nezaváděla zátkou lahvičky před úplným rozpuštěním přípravku.

Lahvička s práškem ceftazidimu/avibaktamu se má rekonstituovat s 10 ml sterilní vody na injekci. Lahvičku protřepávejte, dokud se obsah lahvičky zcela nerozpustí. Infuzní vak může obsahovat kterýkoli z následujících přípravků: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml), 0,45% injekční roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) a 2,5% injekční roztok glukózy (25 mg/ml) nebo Ringerův roztok s laktátem. Na základě objemových potřeb pacienta lze pro přípravu infuzního roztoku použít 100 ml infuzní vak. Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózního infuzního roztoku nemá překročit 30 minut.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1109/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITÁLIE

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího zkoumání účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti ceftazidimu-avibaktamu při léčbě nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie u hospitalizovaných pacientů držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky randomizované multicentrické dvojité zaslepené dvojité matoucí klinické studie v paralelních skupinách srovnávající ceftazidim-avibaktam s meropenemem.	Závěrečná zpráva ze studie se předloží do prosince 2016

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
ceftazidimum/avibactamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum pentahydricum odpovídající ceftazidimum 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje uhličitán sodný – pro další údaje viz příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1109/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát
ceftazidimum/avibactamum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

ceftazidimum 2 g/avibactamum 0,5 g

6. JINÉ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok ceftazidimum/avibactamum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zavicefta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zavicefta používat
3. Jak se přípravek Zavicefta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zavicefta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zavicefta a k čemu se používá

Co je přípravek Zavicefta

Přípravek Zavicefta je antibiotikum, které obsahuje dvě léčivé látky - ceftazidim a avibaktam.

- Ceftazidim patří do skupiny antibiotik nazývaných „cefalosporiny“. Usmrcuje mnoho druhů bakterií.
- Avibaktam je „inhibitor beta laktamáz“, který napomáhá ceftazidimu usmrcovat některé bakterie, které není schopen usmrtit samotný ceftazidim.

K čemu se přípravek Zavicefta používá

Přípravek Zavicefta se používá k léčbě:

- infekčních onemocnění břicha a střev
- infekčních onemocnění močového měchýře nebo ledvin nazývaných „infekce močových cest“
- infekčních onemocnění plic nazývaného „zánět plic“
- infekčních onemocnění vyvolaných bakteriemi, které nejsou schopna usmrtit jiná antibiotika.

Jak přípravek Zavicefta působí

Přípravek Zavicefta usmrcuje některé druhy bakterií, které mohou vyvolat vážná infekční onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zavicefta používat

Nepoužívejte přípravek Zavicefta:

- jestliže jste alergický(á) na ceftazidim, avibaktam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na jiná cefalosporinová antibiotika.

- jestliže jste někdy měl(a) těžkou alergickou reakci na jiná antibiotika ze skupiny penicilinů nebo karbapenemů.

Nepoužívejte přípravek Zavicefta, pokud se některý údaj výše vztahuje také na Vás. V případě nejistoty se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou ještě před použitím přípravku Zavicefta.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zavicefta se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) jakoukoli alergickou reakci (i pouze kožní vyrážku) na jiná antibiotika ze skupiny penicilinů nebo karbapenemů.
- máte problémy s ledvinami – lékař Vám může podat nižší dávku, abyste nedostal(a) příliš vysokou dávku. To by mohlo vést ke vzniku příznaků, jako je záchvat křečí (viz bod **Jestliže jste použil(a) více přípravku než jste měl(a)**).

Jestliže se některý údaj uvedený výše vztahuje také na Vás, nebo pokud si nejste jist(a), poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou ještě před podáním přípravku Zavicefta.

Informujte lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže budete mít průjem v průběhu léčby.

Další infekční onemocnění

V průběhu léčby nebo po léčbě přípravkem Zavicefta existuje malá možnost, že se u Vás objeví jiné infekční onemocnění vyvolané jinou bakterií. To zahrnuje moučnivku (kvasinkové infekce v ústech nebo pohlavních orgánů).

Laboratorní vyšetření

Pokud jdete na jakékoli laboratorní vyšetření, sdělte lékaři, že dostáváte přípravek Zavicefta. Je to z toho důvodu, že vyšetření nazývaná „DAGT“ nebo „Coombsův test“ mohou vykazovat nesprávné výsledky. Tato laboratorní vyšetření stanovují protilátky proti červeným krvinkám.

Přípravek Zavicefta může též ovlivnit výsledky některých vyšetření na přítomnost cukrů v moči. Informujte personál, který přebírá vzorek moči, že dostáváte přípravek Zavicefta.

Děti a dospívající

Přípravek Zavicefta se nemá podávat dětem a dospívajícím. Bezpečnost použití tohoto přípravku v těchto věkových skupinách nebyla dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a přípravek Zavicefta

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před použitím přípravku Zavicefta informujte lékaře, že užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) následující léčivé přípravky:

- antibiotikum nazývané chloramfenikol
- antibiotika ze skupiny aminoglykosidů – např. gentamicin, tobramycin
- diuretikum furosemid
- přípravky obsahující probenecid k léčbě dny

Informujte lékaře před podáním přípravku Zavicefta, pokud se některý údaj uvedený výše vztahuje také na Vás.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zavicefta může vyvolat pocit závratí. To může mít vliv na Vaši schopnost řídit, obsluhovat nástroje nebo stroje.

Přípravek Zavicefta obsahuje sodík

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 148 mg sodíku. Nutno vzít v úvahu při podávání přípravku Zavicefta u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Zavicefta používá

Přípravek Zavicefta Vám podá lékař nebo zdravotní sestra.

Kolik léčivého přípravku použít

Doporučená dávka přípravku je jedna injekční lahvička (2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu) každých 8 hodin.

Podává se přes linku (kanylu) do žíly po dobu přibližně 2 hodiny.

Léčba obvykle trvá od 5 do 14 dnů v závislosti na typu infekce, kterou máte, a na tom, jak reagujete na léčbu.

Lidé s poruchou funkce ledvin

Pokud máte poruchu funkce ledvin, lékař Vám sníží dávku. Je to z toho důvodu, že přípravek Zavicefta je odstraňován z těla ledvinami.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Zavicefta, než jste měl(a)

Přípravek Zavicefta Vám podá lékař nebo zdravotní sestra a je tedy nepravděpodobné, že byste dostal(a) nesprávnou dávku. Pokud se však objeví nežádoucí účinky nebo máte pocit, že jste dostal(a) příliš velkou dávku, poradte se přímo s lékařem nebo zdravotní sestrou. Pokud jste dostal(a) příliš mnoho přípravku Zavicefta, může to mít vliv na mozek a vyvolat záchvat nebo kóma (bezvědomí).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zavicefta

Pokud si myslíte, že jste nedostal(a) dávku, informujte přímo lékaře nebo zdravotní sestru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned lékaře, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků – můžete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- těžká alergická reakce – příznaky zahrnují náhlý otok rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka, těžkou vyrážku nebo jiné závažné kožní reakce, polykací nebo dýchací obtíže. Tato reakce může ohrožovat život.
- Průjem, který se zhoršuje nebo nepřestává, nebo stolice, která obsahuje krev nebo vnitřní výstelku střeva (sliznici) – k tomu může dojít v průběhu léčby nebo až po ukončení léčby přípravkem Zavicefta. Pokud k tomu dojde, neužívejte přípravky, které zastavují nebo zpomalují pohyb střeva (ovlivňují střevní motilitu).

Informujte ihned lékaře, pokud si všimnete závažných nežádoucích účinků uvedených výše.

Další nežádoucí účinky

Poradte se s lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud si všimnete následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté: (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí)

- neobvyklé výsledky vyšetření nazývaných „DAGT“ nebo „Coombsův test“. Tato vyšetření stanovují protilátky proti vlastním červeným krvinkám. Tento stav může vést k chudokrevnosti (můžete pociťovat únavu) a žloutenku (zežloutnutí kůže a očního bělma).

Časté: (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí)

- plísňové infekce postihující též ústa a pochvu
- zvýšení počtu některých typů krevních elementů (eozinofilů (druh bílých krvinek) a krevních destiček) – zjištěné při laboratorním vyšetření krve
- bolest hlavy
- pocit závratí
- pocit na zvracení nebo zvracení
- bolest břicha
- průjem
- zvýšené množství některých enzymů tvořených v játrech – prokázaných při laboratorním vyšetření krve
- svědivá vystupující kožní vyrážka (kopřivka)
- zčervenání, bolestivost nebo otok v místě podání přípravku Zavicefta do žíly
- horečka

Méně časté: (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)

- zvýšení počtu bílých krvinek (lymfocytů) – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- snížení počtu bílých krvinek (leukocytů a krevních destiček) - prokázané při laboratorním vyšetření krve
- ušní šelest nebo necitlivost
- pachů v ústech
- svědění kůže
- zvýšení hladiny některých látek ve Vaší krvi (kreatininu a močoviny). Tyto látky ukazují, jak pracují Vaše ledviny.

Velmi vzácné: (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 lidí)

- zvětšení části ledviny, které vyvolá zhoršení její normální funkce

Není známo: (z dostupných údajů nelze určit)

- podstatné snížení typu bílých krvinek, které zajišťují obranu proti infekcím – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- snížení počtu červených krvinek (hemolytická anémie) – prokázané při laboratorním vyšetření krve
- zežloutnutí očního bělma nebo kůže
- náhlý výsev závažné vyrážky, tvorba puchýřů nebo odlupování kůže, někdy může být doprovázeno vysokou horečkou nebo bolestí kloubů (může jít o příznaky závažných zdravotních komplikací jako je toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme nebo stav označovaný jako „DRESS“, reakce na léčivo doprovázená zvýšením počtu eosinofilních leukocytů a celkovými příznaky)
- otok podkožní tkáně, zvláště rtů a v okolí očí

Informujte lékaře, pokud si všimnete kteréhokoli nežádoucího účinku uvedeného výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zavicefta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zavicefta obsahuje

- Léčivými látkami jsou ceftazidimium a avibactamum. Jedna lahvička obsahuje ceftazidimium pentahydricum odpovídající ceftazidimium 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.
- Další složkou je uhličitan sodný (bezvodý).

Jak přípravek Zavicefta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zavicefta je bílý až žlutý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v lahvičce. Je dostupný v balení po 10 lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním léčivého přípravku si, prosím, přečtěte souhrn údajů o přípravku.

Při přípravě infuzního roztoku se musí dodržovat zásady aseptické přípravy. Obsah lahvičky přípravku Zavicefta se má rekonstituovat s 10 ml sterilní vody na injekci. Pokyny k rekonstituci přípravku Zavicefta v lahvičce jsou souhrnně uvedeny níže:

Dávka ceftazidimu/avibaktamu (mg)	Objem přidaného roztoku na ředění (ml)	Přibližná koncentrace ceftazidimu/avibaktamu (mg/ml)	Množství k odebrání
2000/500	10	167,3/41,8	Celý objem

1. Zaveďte jehlu stříkačky zátkou lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody na injekci.
2. Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
3. Nezavádějte jehlu umožňující přístup vzduchu, dokud není přípravek rozpuštěn. Zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak.
4. Okamžitě přeneste veškerý obsah (přibližně 12,0 ml) připraveného roztoku do infuzního vaku. Snižování dávky lze dosáhnout přenesením odpovídajícího objemu připraveného roztoku do infuzního vaku za předpokladu, že obsah ceftazidimu, resp. avibaktamu je 167,3 mg/ml, resp. 41,8 mg/ml. Dávkám 1000 mg/250 mg, resp. 750 mg/187,5 mg odpovídá objem roztoku 6,0 ml, resp. 4,5 ml.

Poznámka: pro zachování sterility přípravku je důležité, aby se jehla umožňující přístup vzduchu nezávaděla zátkou lahvičky před úplným rozpuštěním přípravku.

Rekonstituovaný roztok se musí dále naředit, aby vzniknul infuzní roztok přípravku Zavicefta. K přípravě infuzního roztoku podle objemového požadavku pacienta lze použít 100 ml infuzní vak. Vhodné infuzní roztoky k ředění zahrnují: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml), 0,45% injekční roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) a 2,5% roztok glukózy (25 mg/ml) nebo Ringerův roztok s laktátem. Vzniklý roztok se má podávat po dobu 120 minut.

Doba potřebná k rekonstituci je méně než 2 minuty. Pro rekonstituci mírně protřepávejte a zkontrolujte, zda se obsah zcela rozpustil. Celková doba od zahájení rekonstituce až do ukončení přípravy intravenózního infuzního roztoku nemá překročit 30 minut. Parenterální léčivé přípravky se mají před podáním zkontrolovat okem, zda neobsahují nerozpuštěné částice.

Infuzní roztok přípravku Zavicefta je světle žlutý a prostý nerozpuštěných částic.

Studie prokázaly, že infuzní roztoky přípravku Zavicefta jsou stabilní po dobu až 12 hodin při pokojové teplotě. Alternativně jsou stabilní až po dobu 24 hodin při uchování v chladničce. Po vyjmutí z chladničky se naředěný přípravek musí použít v průběhu 12 hodin při pokojové teplotě. Celková doba při použití od zahájení rekonstituce do podání nesmí překročit 36 hodin (24 hodin při 2 °C - 8 °C plus 12 hodin při pokojové teplotě).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Kompatibilita přípravku Zavicefta s dalšími léčivými přípravky nebyla stanovena. Přípravek Zavicefta se nemá mísit s jinými léčivými přípravky, resp. fyzicky přidávat k roztokům s obsahem jiných léčivých přípravků.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.