

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zavicefta 2 g + 0,5 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodny w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 167,3 mg ceftazydymu oraz 41,8 mg awibaktamu (patrz punkt 6.6).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 6,44 mmol (w przybliżeniu 148 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek barwy białej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zavicefta jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących rodzajów zakażeń (patrz punkty 4.4 oraz 5.1):

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Powikłane zakażenia układu moczowego (ang. complicated urinary tract infection, cUTI), w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc

Produkt leczniczy Zavicefta jest również wskazany do leczenia zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów dorosłych z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Zavicefta w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi zaleca się wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób infekcyjnych (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Tabela 1 przedstawia zalecane dawkowanie dożyłne u pacjentów z szacowanym klirensiem kreatyniny (CrCL) ≥ 51 ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania dożyłnego u pacjentów z szacowanym CrCL ≥ 51 ml/min¹

Rodzaj zakażenia	Dawka ceftazydymu+awibaktamu	Częstość podawania	Czas trwania wlewu	Czas trwania leczenia
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej ^{2,3}	2 g + 0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	5-14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek ³	2 g + 0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	5-10 dni ⁴
Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowe zapalenie płuc ³	2 g + 0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	7-14 dni
Zakażenia wywołane tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi ^{2,3}	2 g + 0,5 g	Co 8 godzin	2 godziny	Zależnie od ciężkości zakażenia, rodzaju patogenu(ów) wywołujących zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej i mikrobiologicznej na leczenie ⁵

¹ CrCL oszacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta

² Należy stosować w skojarzeniu z metronidazolem w przypadku, gdy wiadomo lub podejrzewa się udział patogenów beztlenowych w procesie zapalnym

³ Należy stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwbakteryjnym wykazującym aktywność przeciwko patogenom Gram-dodatnim, gdy wiadomo lub podejrzewa się, że mają one udział w procesie zapalnym

⁴ Przedstawiony całkowity czas trwania leczenia może obejmować dożyłne stosowanie produktu leczniczego Zavicefta, a następnie odpowiedniej terapii doustnej

⁵ Doświadczenia dotyczące stosowaniu produktu Zavicefta dłużej niż 14 dni są ograniczone

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny CrCL ≥ 51 – ≤ 80 ml/min) nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Tabela 2 pokazuje zalecane modyfikacje dawkowania u pacjentów z szacowanym CrCL ≤ 50 ml/min (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Tabela 2. Zalecane dawki dożyłne u pacjentów z szacowanym CrCL ≤ 50 ml/min¹

Szacowany klirens kreatyniny CrCL (ml/min)	Schemat dawkowania ²	Częstość dawkowania	Czas trwania wlewu
31-50	1 g + 0,25 g	Co 8 godzin	2 godziny
16-30	0,75 g + 0,1875 g	Co 12 godzin	2 godziny
6-15	0,75 g + 0,1875 g	Co 24 godziny	2 godziny

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym poddawani hemodializie ³	0,75 g + 0,1875 mg	Co 48 godzin	2 godziny
---	--------------------	--------------	-----------

¹ CrCL obliczony na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta

² Zalecenia dotyczące dawki oparte są na modelowaniu farmakokinetycznym

³ Ceftazydym i awibaktam są usuwane podczas hemodializy (patrz punkty 4.9 i 5.2). W dniach, w których pacjent poddawany jest hemodializie, dawkę produktu Zavicefta należy podać po zakończeniu hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania produktu

Produkt leczniczy Zavicefta podaje się we wlewie dożylnym o objętości 100 ml trwającym 120 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki przeciwbakteryjne z grupy cefalosporyn.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny beta-laktamowy lek przeciwbakteryjny (np. penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest występowanie ciężkich i niekiedy prowadzących do zgonu reakcji nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 oraz 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem Zavicefta należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie czynności ratunkowe.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy u pacjenta kiedykolwiek w przeszłości występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości na ceftazydym, na inne cefalosporyny lub na jakiegokolwiek inne beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne. Należy zachować ostrożność, jeżeli produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam jest stosowany u pacjentów, u których uprzednio występowały mniej nasilone reakcje nadwrażliwości na penicyliny, monobaktamy lub karbapenemy.

Biegunka wywołana przez *Clostridium difficile*

Podczas stosowania produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* o przebiegu od łagodnego do zagrażającego życiu. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka podczas lub po zastosowaniu produktu leczniczego Zavicefta (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Zavicefta oraz podanie odpowiedniego leczenia skierowanego przeciwko *Clostridium difficile*. Nie należy stosować produktów leczniczych, które hamują perystaltykę jelit.

Zaburzenia czynności nerek

Ceftazydym oraz awibaktam są eliminowane przez nerki; z tego względu konieczna jest redukcja dawki stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2). W przypadkach, gdy ceftazydym był stosowany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek bez zmniejszania dawki zgłaszano niekiedy występowanie następstw neurologicznych, w tym drżenia, mioklonii, bezdrgawkowego stanu padaczkowego, drgawek, encefalopatii oraz śpiączki.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy dokładnie kontrolować wartości szacowanego klirensu kreatyniny, ponieważ u niektórych pacjentów, szczególnie w początkowej fazie zakażenia, klirens kreatyniny szacowany na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy może szybko ulegać zmianom.

Nefrotoksyczność

Równoczesne leczenie z zastosowaniem dużych dawek cefalosporyn oraz produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, takich jak aminoglikozydy lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid), może niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Serokonwersja w bezpośrednim teście antyglobulinowym (test Coombs'a) oraz ryzyko niedokrwistości hemolitycznej

Stosowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam może powodować występowanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego (ang. DAGT lub testu bezpośredniego Coombsa), co może zakłócać wyniki próby krzyżowej krwi i (lub) może powodować lekozależną niedokrwistość immunohemolityczną (patrz punkt 4.8). O ile serokonwersja w teście bezpośrednim Coombsa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zavicefta występowała często w badaniach klinicznych (u pacjentów z wyjściowo ujemnym wynikiem testu Coombsa oraz co najmniej jednym kolejnym testem kontrolnym szacowany zakres serokonwersji obserwowany w badaniach III fazy wynosił od 3,2% do 20,8%), nie stwierdzono oznak hemolizy u pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpił dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Jednakże, nie można wykluczyć możliwości wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej w związku z leczeniem produktem Zavicefta. Pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Zavicefta należy przebadać pod kątem takiej możliwości.

Ograniczenie danych klinicznych

Badania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zavicefta zostały przeprowadzone jedynie w powikłanych zakażeniach w obrębie jamy brzusznej oraz powikłanych zakażeniach układu moczowego.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

W dwóch badaniach u pacjentów z powikłanymi zakażeniami w obrębie jamy brzusznej najczęstszym rozpoznaniem (w przybliżeniu 42%) była perforacja wyrostka robaczkowego lub ropień okołowyrostkowy. W przybliżeniu 87% pacjentów uzyskało wynik ≤ 10 punktów wg skali APACHE a u 4,0% pacjentów na początku badania występowała bakteriemia. Zgony wystąpiły u 2,1% pacjentów (18/857) otrzymujących produkt Zavicefta w połączeniu z metronidazolem i u 1,4% (12/863) pacjentów, którzy otrzymali meropenem.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym CrCL 30-50 ml/min zgony wystąpiły u 16,7% (9/54) pacjentów otrzymujących produkt Zavicefta w połączeniu metronidazolem i u 6,8% (4/59) otrzymujących meropenem. Pacjenci z CrCL 30-50 ml/min otrzymywali zmniejszone dawki produktu Zavicefta w stosunku do obecnie rekomendowanych w tej podgrupie pacjentów.

Powikłane zakażenia układu moczowego

Do dwóch badań u pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego, zostało włączonych 381/1091 (34,9%) pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego bez odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz 710 (65,1%) pacjentów z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (populacja

mMITT). Łącznie bakteriamię na początku badania stwierdzono u 81 (7,4%) pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego.

Szpitalne zapalenie płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc

Stosowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam w leczeniu pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc, w tym z respiratorowym zapaleniem płuc, jest oparte na doświadczeniu ze stosowania samego ceftazydymu oraz analizach zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych dotyczących produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam.

Pacjenci z ograniczonymi opcjami leczenia

Stosowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam w leczeniu pacjentów z zakażeniami wywołanymi tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi, z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi, jest oparte na doświadczeniu ze stosowania samego ceftazydymu oraz na ekstrapolacjach zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam (patrz punkt 5.1).

Spektrum działania produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam

Ceftazydym wykazuje niewielką lub nie wykazuje żadnej aktywności wobec większości drobnoustrojów Gram-dodatnich i beztlenowych (patrz punkty 4.2 oraz 5.1). W przypadku, gdy stwierdza się lub podejrzewa udział takich patogenów w procesie zapalnym należy zastosować dodatkowe leki przeciwbakteryjne.

Spektrum hamującego działania awibaktamu obejmuje wiele enzymów, które inaktywują ceftazydym, w tym beta-laktamazy klasy A oraz klasy C wg klasyfikacji Amblera. Awibaktam nie hamuje enzymów klasy B (metalo-beta-laktamaz) i nie jest w stanie zahamować aktywności wielu enzymów z klasy D (patrz punkt 5.1).

Drobnoustroje niewrażliwe

Przedłużone stosowanie może skutkować nadmiernym wzrostem niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoków, grzybów), co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich działań terapeutycznych.

Wpływ na wynik testów laboratoryjnych

Ceftazydym może wpływać na testy z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (metody Benedicta, Fehlinga, Clinitest) służących do wykrywania cukru w moczu prowadząc do uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Ceftazydym nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu.

Dieta o kontrolowanej zawartości sodu

Każda fiolka zawiera 6,44 mmol (w przybliżeniu 148 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego Zavicefta u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach *in vitro*, awibaktam jest substratem transporterów OAT1 oraz OAT3, co może przyczyniać się do czynnego wychwytu awibaktamu z krwi i w ten sposób wpływać na wydalanie leku z organizmu. Probenecyd (silnie działający inhibitor OAT) hamuje ten wychwyt o 56% do 70% w warunkach *in vitro* i może wpływać na eliminację awibaktamu. Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących klinicznych interakcji awibaktamu z probenecydem, dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania awibaktamu oraz probenecydu.

Awibaktam nie wykazywał w warunkach *in vitro* istotnego działania hamującego wobec enzymów cytochromu P450. Awibaktam oraz ceftazydym w stężeniach istotnych klinicznie nie wykazywały w warunkach *in vitro* działania indukującego wobec enzymów cytochromu P450. Awibaktam oraz

ceftazydym w stężeniach istotnych klinicznie nie hamują głównych transporterów nerkowych lub wątrobowych, a zatem prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji na tle tych mechanizmów jest oceniane jako małe.

Dane kliniczne wykazały, że nie występuje żadna interakcja między ceftazydymem a awibaktamem, a także między produktem złożonym zawierającym ceftazydym + awibaktam a metronidazolem.

Inne rodzaje interakcji

Równoczesne leczenie z zastosowaniem dużych dawek cefalosporyn oraz produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, takich jak aminoglikozydy lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid) może niekorzystnie wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol wykazuje w warunkach *in vitro* działanie antagonistyczne względem ceftazydymu oraz innych cefalosporyn. Kliniczna istotność tego spostrzeżenia jest nieznaną, lecz ze względu na możliwość oddziaływania antagonistycznego w warunkach *in vivo* należy unikać stosowania tej kombinacji leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach, dotyczące ceftazydymu nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój w okresie postnatalnym. Badania na zwierzętach, którym podawano awibaktam wykazały toksyczny wpływ na rozród bez udowodnionego działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam powinien być stosowany podczas ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Nie wiadomo czy awibaktam przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Decyzję dotyczącą przerwania karmienia piersią lub przerwania/odstąpienia od leczenia ceftazydymem + awibaktamem, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści wynikających dla kobiety z leczenia produktem złożonym zawierającym ceftazydym + awibaktam.

Płodność

Nie badano wpływu ceftazydymu + awibaktamu na płodność u ludzi. Nie są dostępne żadne dane dotyczące wyników badań u zwierząt z zastosowaniem ceftazydymu. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu awibaktamu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu produktu leczniczego Zavicefta możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych (np. zawroty głowy), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu badaniach klinicznych fazy 2 i 3 fazy, 1588 dorosłych pacjentów było leczonych produktem leczniczym Zavicefta. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych produktem Zavicefta były: pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombs'a, nudności oraz biegunka. Nudności oraz biegunka miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszano w związku ze stosowaniem samego ceftazydymu i (lub) zidentyfikowano podczas badań klinicznych fazy 2 i fazy 3 produktu leczniczego Zavicefta. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstości występowania określono na podstawie obserwacji działań niepożądanych i (lub) istotnych klinicznie odchyżeń w wynikach badań laboratoryjnych oraz zostały zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu oraz drożdżycza jamy ustnej)	Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pozytywny wynik bezpośredniego testu Coombsa	Eozynofilia Zwiększona liczba płytek krwi	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość Zwiększona liczba limfocytów		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy	Parestezje		
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Ból brzucha Nudności Wymioty	Nieprawidłowe odczuwanie smaku		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej			Żółtaczką

		<p>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</p> <p>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej</p> <p>Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy</p> <p>Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi</p>			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<p>Wysypka plamisto-grudkowa</p> <p>Pokrzywka</p>	Świąd		<p>Toksyczna nekroliza naskórka</p> <p>Zespół Stevensa-Johnsona</p> <p>Rumień wielopostaciowy</p> <p>Obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			<p>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p> <p>Zwiększenie stężenia mocznika we krwi</p> <p>Ostre uszkodzenie nerek</p>	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		<p>Zakrzep w miejscu podania leku</p> <p>Zapalenie żyły</p>			

		w miejscu wlewu			
		Gorączka			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam może prowadzić do następstw neurologicznych, w tym do encefalopatii, drgawek i śpiączki, wywołanych przez ceftazydym.

Stężenie ceftazydymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową. Podczas 4-godzinnej hemodializy obserwowano eliminację 55% podanej dawki awibaktamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, ceftazydym, preparaty złożone, kod ATC: J01DD52

Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę peptydoglikanowej ściany komórkowej bakterii po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (ang. penicillin binding proteins, PBPs), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci. Awibaktam jest niebetalaktamowym inhibitorem beta-laktamazy, którego działanie polega na tworzeniu z cząsteczką enzymu kowalencyjnego kompleksu, który jest stabilny, oporny na hydrolizę. Skutkiem takiego wiązania jest hamowanie β -laktamaz zarówno klas A i C oraz niektórych enzymów klasy D wg klasyfikacji Amblera, w tym beta-laktamaz o szerokim spektrum substratowym (ang. extended-spectrum β -lactamases, ESBL), karbapenemaz serynowych KPC i OXA-48 oraz enzymów AmpC. Awibaktam nie hamuje enzymów klasy B (metalo-beta-laktamaz) i nie jest w stanie zahamować aktywności wielu enzymów z klasy D.

Oporność

Do mechanizmów rozwoju oporności bakterii, które mogłyby potencjalnie wpływać na skuteczność produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam należą zmutowane lub nabyte od innych organizmów białka PBP, zmniejszona przepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej względem którejkolwiek z tych substancji, czynny wpływ którejkolwiek z tych substancji na zewnątrz komórki oraz enzymy (β -laktamazy) odporne na działanie awibaktamu i zdolne do hydrolizowania ceftazydymu.

Aktywność przeciwbakteryjna w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

W badaniach *in vitro* nie wykazano synergii ani działania antagonistycznego w czasie skojarzonego stosowania leków: ceftazydymu + awibaktamu z metronidazolem, tobramycyną, lewofloksacyną, wankomycyną, linezolidem, kolistyną oraz tigeicykliną.

Wartości graniczne w teście wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczenia Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) dla produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam przedstawiono poniżej:

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna

Wykazano, że przeciwbakteryjna aktywność ceftazydymu wobec konkretnych patogenów najlepiej koreluje z odsetkiem czasu utrzymywania się stężenia wolnego leku powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam w okresie przerwy między dawkami (%fT >MIC ceftazydymu + awibaktamu). W przypadku awibaktamu wskaźnik PK-PD został określony jako procentowy udział przerw w podawaniu leku, podczas których stężenie awibaktamu w osoczu przekracza stężenie progowe (%fT >C_T).

Skuteczność kliniczna wobec konkretnych patogenów

Skuteczność działania wykazano w badaniach klinicznych, wobec następujących patogenów, które wykazywały wrażliwość na produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam w warunkach *in vitro*.

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Powikłane zakażenia układu moczowego

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Nie określono skuteczności klinicznej wobec wymienionych niżej patogenów, które są istotne dla zarejestrowanych wskazań, choć badania *in vitro* wskazują, że drobnoustroje te mogą być wrażliwe na produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam jeśli nie wystąpi oporność nabyta.

Drobnoustroje Gram-ujemne

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

Badania *in vitro* wskazują, że poniższe drobnoustroje nie są wrażliwe na produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam:

- *Staphylococcus aureus* (metycylinowrażliwy oraz metycylinooporny)
- Bakterie beztlenowe
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

- *Acinetobacter spp.*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zavicefta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej, zakażeń układu moczowego, zapalenia płuc oraz zakażeń spowodowanych bakteriami Gram-ujemnymi (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Wiązanie z białkami ceftazydymu jak i awibaktamu wynosi odpowiednio około 10% oraz 8%. Objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym u zdrowych osób dorosłych ceftazydymu oraz awibaktamu wynosiły odpowiednio około 22 l oraz 18 l po podaniu dawek wielokrotnych 2000 mg + 500 mg ceftazydymu + awibaktamu we wlewie trwającym 2 godziny w odstępach 8-godzinnych. Zarówno ceftazydym jak i awibaktam przenikają do warstwy śluzowej pokrywającej nabłonek dróg oddechowych (ang. Epithelial Lining Fluid, ELF) w takim samym stopniu, osiągając w nim stężenia wynoszące około 30% stężenia w osoczu. Profile stężenia w czasie są podobne w warstwie śluzowej (ELF) i w osoczu.

Przenikanie ceftazydymu przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe. W warunkach stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągane są stężenia ceftazydymu od 4 do 20 mg/l lub więcej. Przenikanie awibaktamu przez barierę krew-mózg nie było przedmiotem badań klinicznych; jednakże, u królików z zapaleniem opon mózgowych poziomy ekspozycji na ceftazydym i awibaktam w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiły odpowiednio 43% i 38% pola powierzchni pod krzywą. Ceftazydym łatwo przechodzi przez łożysko i przenika do mleka matki.

Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany. W preparatach wątroby ludzkiej (mikrosomach i hepatocytach) nie zaobserwowano metabolizmu awibaktamu. Awibaktam w postaci niezmienionej stanowił główny składnik pochodny leku w osoczu i w moczu u człowieka po podaniu [¹⁴C]-awibaktamu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu po podaniu dożylnym wynosi około 2 godziny. Ceftazydym jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, na drodze przesączania kłębuszkowego; w przybliżeniu 80-90% dawki leku wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Awibaktam jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu, przy czym jego klirens nerkowy wynosi w przybliżeniu 158 ml/min, co wskazuje na udział czynnego wydzielania kanalikowego, dodatkowo, poza filtracją kłębuszkową. Około 97% podanej dawki awibaktamu wydalane jest z moczem, przy czym 95% dawki wydalane jest w ciągu 12 godzin od podania. Mniej niż 1% ceftazydymu wydalane jest z żółcią, a mniej niż 0,25% awibaktamu wydalane jest z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Charakterystyka farmakokinetyczna zarówno ceftazydymu jak i awibaktamu w przypadku pojedynczego podania dożylnego jest w przybliżeniu liniowa w całym badanym zakresie dawek (od 50 mg do 2000 mg). U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano znaczącej kumulacji ceftazydymu lub awibaktamu po wielokrotnych wlewach dożylnych produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam 2000 mg + 500 mg podawanych co 8 godzin przez okres do 11 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja ceftazydymu i awibaktamu jest zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. AUC awibaktamu zwiększa się przeciętnie 3,8-krotnie oraz 7-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Lekkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę ceftazydymu u osób otrzymujących lek dożylnie w dawce 2 g co 8 godzin przez 5 dni, jeśli czynność nerek nie była zaburzona. Farmakokinetyka ceftazydymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie została określona. Farmakokinetyka awibaktamu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia nie była przedmiotem badań.

Ponieważ ceftazydym oraz awibaktam nie podlegają istotnym przemianom metabolicznym w wątrobie, klirens ogólnoustrojowy tych substancji nie powinien ulegać istotnej zmianie wskutek zaburzeń czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Obserwowano zmniejszony klirens ogólnoustrojowy ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, który wynika głównie ze związanego z wiekiem zmniejszonego klirensu nerkowego ceftazydymu. U pacjentów w podeszłym wieku, 80-letnich i starszych, średni okres półtrwania ceftazydymu w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu dożylnym (bolus) ceftazydymu w dawce 2 g co 12 godzin.

Po jednorazowym podaniu dożylnym dawki 500 mg awibaktamu w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzano dłuższy okres półtrwania awibaktamu, który można przypisywać związanemu z wiekiem zmniejszonemu klirensowi nerkowemu.

Płeć i rasa

Płeć i rasa pacjenta nie wpływają znacząco na farmakokinetykę produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibaktam.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ceftazydym

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego oddziaływania na rozród lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości ceftazydymu.

Awibaktam

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego oddziaływania na rozród lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości awibaktamu.

Toksykologia reprodukcyjna

U ciężarnych samic królika, którym podawano awibaktam w dawkach 300 oraz 1000 mg/kg na dobę stwierdzono zależne od dawki zmniejszenia masy płodu oraz opóźnienia kostnienia szkieletu, prawdopodobnie związane z toksycznym oddziaływaniem na organizm matki.

Poziomy stężenia osoczowego u matki i płodu odpowiadające stężeniom, przy których nie obserwuje się działań niepożądanych (wartość NOAEL) (100 mg/kg na dobę) wskazują na umiarkowane do małych marginesy bezpieczeństwa.

U samic szczura nie obserwowano żadnego niepożądanego wpływu leku na rozwój zarodka i płodu lub na płodność osobników dojrzałych. Po podawaniu awibaktamu przez cały okres ciąży i laktacji u samic szczura nie obserwowano żadnego wpływu na przeżycie potomstwa, ich wzrost lub rozwój. Niemniej jednak stwierdzono u mniej niż 10% potomstwa zwiększoną częstość występowania poszerzenia miedniczek nerkowych i moczowodów po ekspozycjach matek na dawkę leku równą lub przekraczającą około 1,5-krotność ekspozycji terapeutycznych u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek:

3 lata.

Po rekonstytucji:

Zawartość fiołki należy użyć niezwłocznie po rozpuszczeniu.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu do 24 godzin w temperaturze 2-8°C oraz przez kolejne 12 godzin przy przechowywaniu w temperaturze nie przekraczającej 25°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie został on użyty natychmiast, za inny czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed działaniem światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka szklana o pojemności 20 ml (Typ 1) zamknięta gumowym (halobutyłowym) korkiem i aluminiowym kapslem typu *flip-off*.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniu zawierającym 10 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Proszek należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a uzyskany koncentrat musi zostać natychmiast rozcieńczony. Tak przygotowany roztwór ma barwę bladożółtą i nie zawiera żadnych stałych cząstek.

Podczas przygotowywania i podawania roztworu należy stosować standardowe techniki postępowania aseptycznego.

1. Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
2. Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolkę do uzyskania przejrzystego roztworu.
3. Nie wprowadzać do fiolki igły w celu usunięcia nadmiaru gazu aż do czasu pełnego rozpuszczenia produktu. Następnie wprowadzić do fiolki igłę do usunięcia nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Natychmiast przenieść całą zawartość fiolki (około 12,0 ml), czyli uzyskany roztwór, do worka z płynem infuzyjnym. Mniejsze dawki można uzyskać poprzez przeniesienie odpowiedniej objętości powstałego roztworu do worka z płynem infuzyjnym, uwzględniając zawartość ceftazydymu i awibaktamu odpowiednio 167,3 mg/ml oraz 41,8 mg/ml. Dawkę 1000 mg + 250 mg lub 750 mg + 187,5 mg uzyskuje się rozcieńczając odpowiednio 6,0 ml lub 4,5 ml objętości powstałego roztworu.

Uwaga: W celu zachowania jałowości produktu ważne jest, aby nie wprowadzać do fiolki igły do usunięcia nadmiaru gazu przez korek fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem produktu.

Fiolki zawierające sproszkowaną mieszaninę ceftazydymu + awibaktamu należy poddać rekonstytucji (rozpuścić proszek) w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań a następnie wstrząsać je do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Worek z płynem do infuzji może zawierać którykolwiek z następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), roztwór dekstrozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%), roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 4,5 mg/ml oraz dekstrozy 25 mg/ml (0,45% roztwór chlorku sodu oraz 2,5% roztwór dekstrozy) lub mleczanowy roztwór Ringera. W zależności od wymaganej u pacjenta objętości roztworu leku do przygotowania roztworu do wlewu można użyć worka zawierającego 100 ml płynu do infuzji. Całkowity czas pomiędzy rozpoczęciem rekonstytucji a zakończeniem przygotowywania wlewu dożylnego nie powinien przekroczyć 30 minut.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1109/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Postauthorisation efficacy study, PAES) W celu dalszego zbadania skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji produktu złożonego zawierającego ceftazydym + awibakatom w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc oraz respiratorowego zapalenia płuc u dorosłych pacjentów, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki randomizowanego, wielośrodowego, podwójnie zaślepionego, podwójnie maskowanego (ang. double-dummy) badania w grupach	Końcowy raport z badania zostanie przedłożony do grudnia 2016

równoległych porównując produkt złożony zawierający ceftazydym + awibaktam z meropenem.	
---	--

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZAVICEFTA 2 g + 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ceftazydym + awibaktam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodnego w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktamu sodowego w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera sodu węglan – szczegółowe informacje podano w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1109/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ZAVICEFTA 2 g + 0,5 g proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
ceftazydym + awibaktam
Podanie dożylne (*iv.*)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

ceftazydym 2 g + awibaktam 0,5 g

6. INNE

AstraZeneca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zavicefta 2 g + 0,5 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji ceftazydym + awibaktam

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed rozpoczęciem stosowania leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zavicefta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavicefta
3. Jak stosować lek Zavicefta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zavicefta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zavicefta i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Zavicefta

Lek Zavicefta jest antybiotykiem, który zawiera dwie substancje czynne: ceftazydym i awibaktam.

- Cefazydym należy do grupy antybiotyków nazywanych cefalosporynami. Wykazuje on zdolność zabijania wielu rodzajów bakterii.
- Awibaktam blokuje działanie określonych enzymów zwanych beta-laktamazami co umożliwia ceftazydymowi niszczenie pewnych bakterii, których sam ceftazydym nie jest w stanie zabijać.

W jakim celu stosowany jest lek Zavicefta

Lek Zavicefta jest stosowany u osób dorosłych w celu leczenia:

- Zakażeń żołądka i jelit (zakażeń w obrębie jamy brzusznej)
- Zakażeń pęcherza moczowego lub nerek określanych jako zakażenia układu moczowego
- Zakażeń płuc określanych jako zapalenie płuc
- Zakażeń powodowanych przez bakterie niewrażliwe na działanie innych antybiotyków.

W jaki sposób działa lek Zavicefta

Działanie leku Zavicefta polega na niszczeniu pewnych rodzajów bakterii, które mogą powodować ciężkie zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zavicefta

Kiedy nie stosować leku Zavicefta:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ceftazydym, awibaktam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na inne antybiotyki z grupy cefalosporyn;
- jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wcześniej wystąpiła ciężka reakcja alergiczna na inne antybiotyki należące do grup penicylin lub karbapenemów.

Jeżeli którakolwiek spośród powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Zavicefta. Jeżeli pacjent nie jest pewny, powinien porozmawiać ze swoim lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Zavicefta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę przed zastosowaniem leku, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła jakakolwiek reakcja alergiczna (nawet jeżeli miała ona postać tylko wysypki skórnej) na inne antybiotyki należące do grup penicylin lub karbapenemów;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek - w takim przypadku lekarz może zastosować mniejszą dawkę by mieć pewność, że pacjent nie otrzyma zbyt dużej dawki leku. Może to powodować objawy, takie jak drgawki (patrz punkt **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zavicefta**)

Jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub jeżeli pacjent nie jest pewny), należy porozmawiać ze swoim lekarzem lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Zavicefta.

Jeżeli podczas leczenia u pacjenta wystąpiła biegunka, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub pielęgniarce.

Inne zakażenia

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że podczas lub po zakończeniu leczenia lekiem Zavicefta może wystąpić u pacjenta inne zakażenie wywołane przez inne bakterie. Należą do nich pleśniawki (grzybica jamy ustnej lub narządów płciowych).

Wyniki badań laboratoryjnych

Jeżeli u pacjenta przewidywane jest wykonywanie jakichkolwiek badań laboratoryjnych, należy poinformować o tym swojego lekarza. Jest to konieczne ponieważ podczas leczenia u pacjenta mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego (zwanego testem „DAGT” lub „Coombs’a”), polegającego na wykrywaniu szczególnych przeciwciał, które mogą być skierowane przeciwko czerwonym krwinkom.

Lek Zavicefta może również zakłócać wyniki niektórych testów na zawartość cukru w moczu. Pacjent powinien poinformować osobę pobierającą próbkę do analizy, że przyjmuje lek Zavicefta.

Dzieci i młodzież

Leku Zavicefta nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie wiadomo czy stosowanie tego leku w tych grupach wiekowych jest bezpieczne.

Lek Zavicefta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy porozmawiać ze swoim lekarzem przed zastosowaniem leku Zavicefta, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek spośród następujących leków:

- antybiotyk o nazwie chloramfenikol
- antybiotyki z grupy aminoglikozydów – takie jak gentamycyna, tobramycyna
- lek moczopędny o nazwie furosemid
- lek stosowany w leczeniu dny moczanowej o nazwie probenecyd

Pacjent powinien poinformować swojego lekarza, jeżeli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zavicefta może powodować odczucie zawrotu głowy. Może to zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub posługiwania się narzędziami czy obsługiwania maszyn i urządzeń.

Lek Zavicefta zawiera sól

Informacja dla pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie: każda fiolka leku zawiera w przybliżeniu 148 mg sodu.

3. Jak stosować lek Zavicefta

Lek Zavicefta będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka

Zalecana dawka leku to jedna fiolka (czyli 2 g ceftazydymu oraz 0,5 g awibaktamu), podawana co 8 godzin. Lek jest podawany drogą wlewu kroplowego dożylnego (kroplówka) – podanie trwa około 2 godzin.

Czas trwania terapii zwykle wynosi od 5 do 14 dni zależnie od typu zakażenia i indywidualnej odpowiedzi organizmu na terapię.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz może zastosować mniejszą dawkę leku. Wynika to z faktu, że lek Zavicefta jest usuwany z organizmu przez nerki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zavicefta

Lek Zavicefta będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, a więc jest bardzo mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał niewłaściwą dawkę leku. Jednakże, w przypadku wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych lub gdy pacjent uważa, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Zavicefta należy natychmiast poinformować o tym swojego lekarza lub pielęgniarkę. Przedawkowanie leku Zavicefta może wpływać na mózg i wywołać drgawki lub śpiączkę.

Pominięcie przyjęcia dawki leku Zavicefta

W przypadku, gdy pacjent uważa, że pominął dawkę leku, należy niezwłocznie poinformować o tym swojego lekarza lub pielęgniarkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W związku ze stosowaniem tego leku mogą u pacjenta wystąpić następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli pacjent zauważy obecność któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych – może być konieczne pilne zastosowanie odpowiedniego leczenia:

- ciężkie reakcje alergiczne – do objawów należą nagłe obrzmienie warg, twarzy, gardła lub języka, ciężka wysypka lub inne ciężkie reakcje skórne, utrudnienie połykania lub oddychania; taka reakcja może stanowić zagrożenie dla życia;
- biegunka, która nasila się lub nie ustępuje albo obecność stolców z domieszką krwi lub śluzu – może wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia lekiem Zavicefta; w przypadku wystąpienia tego problemu nie należy przyjmować leków, które hamują lub spowalniają ruchy jelit.

W przypadku zauważenia obecności któregokolwiek spośród powyższych ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować swojego lekarza lub pielęgniarkę w przypadku zauważenia którychkolwiek spośród następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nieprawidłowy wynik testu określanego jako “DAGT” lub “test Coombsa”. Ten test jest stosowany w celu wykrycia obecności przeciwciał, które są skierowane przeciwko krwinkom czerwonym. Może to spowodować wystąpienie niedokrwistości (która powoduje uczucie zmęczenia) i żółtaczkę (żółte zabarwienie skóry i oczu).

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenia grzybicze, w tym grzybica jamy ustnej i pochwy
- zwiększenie liczby niektórych rodzajów krwinek (eozynofilów – granulocytów kwasochłonnych oraz trombocytów – płytek krwi) – stwierdzone w badaniach krwi
- ból głowy
- odczucie zawrotu głowy
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- biegunka
- zwiększenie aktywności pewnych enzymów wytwarzanych przez wątrobę – stwierdzone w badaniach krwi
- swędząca wysypka skórna (pokrzywka)
- zaczerwienienie, ból lub obrzmienie w miejscu podania leku Zavicefta do żyły
- gorączka

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek (limfocytów) – stwierdzone w badaniach krwi
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek (leukocytów – krwinek białych oraz trombocytów – płytek krwi) – stwierdzone w badaniach krwi
- mrowienie lub drętwienie
- nieprzyjemny smak w ustach
- świąd
- zwiększenie stężenia pewnych substancji we krwi (kreatyniny oraz mocznika); są to substancje, których stężenia wskazują na ile prawidłowo funkcjonują nerki.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób)

- obrzmienie części nerki, które powoduje zaburzenie jej prawidłowej czynności

Częstość występowania nieznana: (częstości występowania nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

- istotne zmniejszenie rodzaju krwinek białych odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń – wykazane w badaniach laboratoryjnych krwi
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna) – wykazana w badaniach laboratoryjnych krwi
- ciężka reakcja alergiczna (patrz **Ciężkie działania niepożądane** wymienione powyżej)
- zażółcenie białek oczu lub skóry
- nagłe wystąpienie ciężkiej wysypki lub pęcherzy lub złuszczenia skóry, z możliwą towarzyszącą wysoką gorączką lub bólami stawów (mogą one być oznakami poważniejszego zaburzenia zdrowotnego, takiego jak toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy lub zaburzenie znane jako reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
- obrzęk podskórny, szczególnie warg oraz okolic wokół oczu

W przypadku zauważenia obecności któregośkolwiek spośród powyższych działań niepożądanych należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zavicefta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku (po „EXP”). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zavicefta

- Substancjami czynnymi wchodzącymi w skład leku są ceftazydym i awibaktam. Każda fiolka zawiera ceftazydym pięciowodny w ilości odpowiadającej 2 g ceftazydymu oraz awibaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g awibaktamu.
- Pozostały składnik leku, to sodu węglan bezwodny.

Jak wygląda lek Zavicefta i co zawiera opakowanie

Lek Zavicefta ma postać białawo-żółtego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zamkniętego w fiolce. Lek jest dostępny w opakowaniach po 10 fiolek.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Werona 37135
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien – Belgia

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

Lietuva – Litwa

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България – Bulgaria

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg – Luksemburg

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

Česká republika – Republika Czeska
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

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

Deutschland – Niemcy
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti – Estonia
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα – Grecja
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

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

France – Francja
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska – Chorwacja
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

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

Ísland – Islandia
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος – Cypr
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija – Łotwa
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország – Węgry
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta – Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland – Holandia
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge – Norwegia
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich – Austria
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România – Rumunia
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija – Slowenia
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika – Republika Słowacka
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland – Finlandia
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige – Szwecja
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom – Wielka Brytania
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy zastosować standardowe techniki aseptyczne. Zawartość fiolki z lekiem Zavancefta należy rozpuścić w 10 ml sterylnej wody do wstrzykiwań. Instrukcje dotyczące rekonstrukcji zawartości fiolki przedstawiono poniżej:

Moc dawki Ceftazydym + Awibaktam (mg)	Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml)	Przybliżone stężenie Ceftazydymu + Awibaktamu (mg/ml)	Ilość, jaką należy pobrać z fiolki
2000 + 500	10	167,3 + 41,8	Cała objętość

1. Wprowadzić igłę strzykawki przez korek fiolki i wstrzyknąć do fiolki 10 ml sterylnej wody do iniekcji.
2. Wycofać igłę z fiolki i wstrząsać fiolkę do uzyskania przejrzystego roztworu.
3. Nie wprowadzać do fiolki igły w celu usunięcia nadmiaru gazu aż do czasu pełnego rozpuszczenia produktu. Następnie wprowadzić do fiolki igłę do usunięcia nadmiaru gazu w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Natychmiast przenieść całą zawartość fiolki (około 12,0 ml), czyli uzyskany roztwór, do worka z płynem infuzyjnym. Mniejsze dawki można uzyskać poprzez przeniesienie odpowiedniej objętości powstałego roztworu do worka z płynem infuzyjnym, uwzględniając zawartość ceftazydymu i awibaktamu odpowiednio 167,3 mg/ml oraz 41,8 mg/ml. Dawkę 1000 mg + 250 mg lub 750 mg + 187,5 mg uzyskuje się rozcieńczając odpowiednio 6,0 ml lub 4,5 ml objętości powstałego roztworu.

Uwaga: W celu zachowania jałowości produktu ważne jest, aby nie wprowadzać do fiolki igły do usunięcia nadmiaru gazu przez korek fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem produktu.

Powstały w wyniku rozpuszczenia proszku roztwór musi zostać jeszcze bardziej rozcieńczony w celu uzyskania roztworu leku Zavancefta odpowiedniego do podania we wlewie dożylnym. Do przygotowania wlewu można użyć worka zawierającego 100 ml płynu do infuzji, zależnie od wymagań dotyczących bilansu płynów u danego pacjenta. Odpowiednimi płynami infuzyjnymi do przygotowania rozcieńzonego roztworu do infuzji są: roztwór chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do iniekcji, roztwór dekstrozy 50 mg/ml (5%) do iniekcji, roztwór chlorku sodowego 4,5 mg/ml oraz dekstrozy 25 mg/ml do iniekcji (0,45% roztwór chlorku sodowego oraz 2,5% roztwór dekstrozy) lub mleczanowy roztwór Ringera. Uzyskany w wyniku rozcieńczenia roztwór należy podać w czasie 120 minut.

Czas potrzebny na rozpuszczenie (rekonstrukcję) leku w postaci proszku jest krótszy niż 2 minuty. Proszek z jałową wodą do iniekcji należy mieszać delikatnie w celu jego rozpuszczenia, a następnie sprawdzić czy zawartość fiolki uległa całkowitemu rozpuszczeniu. Całkowity czas pomiędzy rozpoczęciem rekonstrukcji a ukończeniem przygotowania roztworu do wlewu dożylnego nie powinien być dłuższy niż 30 minut. Przed podaniem pacjentowi produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy skontrolować wzrokowo pod kątem ewentualnej obecności grudek lub cząstek.

Roztwory leku Zavancefta mają zabarwienie bladożółte, a prawidłowo przygotowany roztwór do infuzji nie zawiera żadnych cząstek lub grudek.

Badania wykazały, że roztwory leku Zavancefta do infuzji zachowują stabilność przez okres do 12 godzin w temperaturze pokojowej. Ewentualnie, zachowują one stabilność przez okres do 24 godzin w warunkach chłodniczych. Po przeniesieniu z lodówki do temperatury pokojowej rozcieńczony produkt musi zostać wykorzystany w czasie do 12 godzin. Łączna stabilność w czasie od rekonstrukcji do podania nie powinna być dłuższa niż 36 godzin (24 godziny w temperaturze 2-8°C plus 12 godzin w temperaturze pokojowej).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, chyba że rekonstrukcja/rozcienie zostały przeprowadzone w kontrolowanych

i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku, gdy produkt nie jest podawany natychmiast po przygotowaniu odpowiedzialność za przechowywanie produktu przez właściwy czas i w odpowiednich warunkach ponosi użytkownik.

Kompatybilność leku Zavancefta z innymi lekami nie została ustalona. Leku Zavancefta nie należy mieszać lub dodawać do roztworów zawierających inne produkty lecznicze.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.