

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavicefta 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene ceftazidima pentaidrato equivalente a 2 g di ceftazidima e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 167,3 mg di ceftazidima e 41,8 mg di avibactam (vedere paragrafo 6.6).

### Eccipiente con effetti noti:

Zavicefta contiene approssimativamente 146 mg di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore da bianco a giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zavicefta è indicato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezione intra-addominale complicata (*Complicated intra-abdominal infection* – cIAI)
- infezione complicata del tratto urinario (*Complicated urinary tract infection* – cUTI), inclusa pielonefrite
- polmonite acquisita in ospedale (*Hospital-acquired pneumonia* – HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (*Ventilator associated pneumonia* – VAP)

Trattamento di pazienti adulti con batteriemia che si verifica in associazione, o si sospetta sia associata, a una delle infezioni sopra elencate.

Zavicefta è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Si devono considerare le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zavicefta deve essere usato per il trattamento delle infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi con limitate opzioni terapeutiche solo dopo aver consultato un medico con un'adeguata esperienza nel trattamento delle malattie infettive (vedere paragrafo 4.4).

## Posologia

### *Dosaggio negli adulti con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min*

La Tabella 1 indica la dose raccomandata per via endovenosa per gli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCl) > 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 1: Dose raccomandata per gli adulti con stima della CrCL > 50 mL/min<sup>1</sup>

Tipo di infezione	Dose di ceftazidima/avibactam	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
<i>Complicated intra-abdominal infection (cIAI)</i> <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5 - 14 giorni
<i>Complicated urinary tract infection (cUTI), inclusa pielonefrite</i> <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5 - 10 giorni <sup>4</sup>
<i>Hospital-acquired pneumonia (HAP)/ Ventilator associated pneumonia (VAP)</i> <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	7 - 14 giorni
Batteriemia associata, o che si sospetta sia associata, a una qualsiasi delle infezioni sopra indicate	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	La durata del trattamento deve essere determinata in base della sede dell'infezione.
Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	Stabilita in base alla gravità dell'infezione, al(agli) agente(i) patogeno(i) e al miglioramento delle condizioni del paziente accertato tramite esami clinici e batteriologici <sup>5</sup>

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> Da usare in associazione con metronidazolo quando è nota o sospetta la presenza di microrganismi patogeni anaerobi che stiano contribuendo al processo infettivo.

<sup>3</sup> Da usare in combinazione con un agente antibatterico attivo contro i patogeni Gram-positivi quando è noto o si sospetta che questi stiano contribuendo al processo infettivo.

<sup>4</sup> La durata totale riportata può includere la somministrazione di Zavicefta per via endovenosa seguita da un'adeguata terapia orale.

<sup>5</sup> Vi è un'esperienza molto limitata dell'uso di Zavicefta per più di 14 giorni.

### *Dosaggio nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

La Tabella 2 indica la dose raccomandata per via endovenosa per i pazienti pediatrici con stima della clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 2: Dose raccomandata nei pazienti pediatrici con stima della CrCL<sup>1</sup> > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Tipo di infezione	Gruppo di età	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>7</sup>	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
<i>Complicated intra-abdominal infection</i> (cIAI) <sup>2,3</sup> OPPURE <i>Complicated urinary tract infection</i> (cUTI), inclusa pielonefrite <sup>3</sup>	Da 6 mesi a < 18 anni	<b>50 mg/kg/12,5 mg/kg fino a un massimo di 2 g/0,5 g</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Complicated intra-abdominal infection</i> (cIAI): 5 - 14 giorni <i>Complicated urinary tract infection</i> (cUTI) <sup>4</sup> : 5 - 14 giorni
			Ogni 8 ore	2 ore	
OPPURE <i>Hospital-acquired pneumonia</i> (HAP)/ <i>Ventilator associated pneumonia</i> (VAP) <sup>3</sup> OPPURE Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate (LTO) <sup>2,3</sup>	Da 3 mesi a < 6 mesi <sup>6</sup>	<b>40 mg/kg/10 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Hospital-acquired pneumonia</i> (HAP)/ <i>Ventilator associated pneumonia</i> (VAP): 7 - 14 giorni LTO: Stabilita in base alla gravità dell'infezione, al(agli) agente(i) patogeno(i) e al miglioramento delle condizioni del paziente accertato tramite esami clinici e batteriologici <sup>5</sup>

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula Bedside Schwartz.

<sup>2</sup> Da usare in associazione con metronidazolo quando è nota o sospetta la presenza di microrganismi patogeni anaerobi che stiano contribuendo al processo infettivo.

<sup>3</sup> Da usare in combinazione con un agente antibatterico attivo contro i patogeni Gram-positivi quando è noto o si sospetta che questi stiano contribuendo al processo infettivo.

<sup>4</sup> La durata totale del trattamento riportata può includere la somministrazione di Zavicefta per via endovenosa seguita da un'adeguata terapia orale.

<sup>5</sup> Vi è un'esperienza molto limitata sull'uso di Zavicefta per più di 14 giorni.

<sup>6</sup> Vi è un'esperienza limitata sull'uso di Zavicefta in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 6 mesi (vedere paragrafo 5.2).

<sup>7</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul

dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve (stima della CrCL > 50 - ≤ 80 mL/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

La Tabella 3 mostra gli aggiustamenti della dose raccomandati negli adulti con stima della CrCL ≤ 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Dosaggio negli adulti con CrCL ≤ 50 mL/min*

Tabella 3: Dose raccomandata per gli adulti con stima della CrCL<sup>1</sup> ≤ 50 mL/min

Gruppo di età	Stima della CrCL (mL/min)	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,4</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Adulti	31 - 50	<b>1 g/0,25 g</b>	Ogni 8 ore	2 ore
	16 - 30	<b>0,75 g/0,1875 g</b>	Ogni 12 ore	
	6 - 15		Ogni 24 ore	
	Nefropatia in stadio terminale compresi pazienti in emodialisi <sup>3</sup>		Ogni 48 ore	

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidima e avibactam vengono rimossi con l'emodialisi (vedere paragrafi 4.9 e 5.2). La somministrazione di Zavicefta nei giorni di emodialisi deve avvenire dopo il completamento dell'emodialisi.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

Le Tabelle 4 e 5 indicano gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti pediatrici con stima della CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> secondo i diversi gruppi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Dosaggio nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni con CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabella 4: Dose raccomandata per i pazienti con stima della CrCL<sup>1</sup> ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Gruppo di età	Stima della CrCL (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,4</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Pazienti pediatrici di età da 2 anni a < 18 anni	31 - 50	<b>25 mg/kg/6,25 mg/kg fino a un massimo di 1 g/0,25 g</b>	Ogni 8 ore	2 ore

	16 - 30	<b>18,75 mg/kg/4,7 mg/kg fino a un massimo di 0,75 g/0,1875 g</b>	Ogni 12 ore
	6 - 15		Ogni 24 ore
	Nefropatia in stadio terminale compresi pazienti in emodialisi <sup>3</sup>		Ogni 48 ore

<sup>1</sup> Stima della CrCL calcolata utilizzando la formula Bedside Schwartz

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2)

<sup>3</sup> Ceftazidima e avibactam vengono rimossi con l'emodialisi (vedere paragrafi 4.9 e 5.2). La somministrazione di Zavicefta nei giorni di emodialisi deve avvenire dopo il completamento dell'emodialisi.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

*Dosaggio nei pazienti pediatrici di età < 2 anni con CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabella 5: Dose raccomandata per i pazienti pediatrici con stima della CrCL<sup>1</sup> ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Gruppo di età	Stima della CrCL (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,3</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Da 3 a < 6 mesi	Da 31 a 50	<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore
Da 6 mesi a < 2 anni		<b>25 mg/kg/6,25 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	
Da 3 a < 6 mesi	Da 16 a 30	<b>15 mg/kg/3,75 mg/kg</b>	Ogni 12 ore	
Da 6 mesi a < 2 anni		<b>18,75 mg/kg/4,7 mg/kg</b>	Ogni 12 ore	

<sup>1</sup> Calcolata utilizzando la formula Bedside Schwartz.

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

Le informazioni a disposizione non sono sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per i pazienti pediatrici di età < 2 anni con CrCL < 16 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Zavicefta nei pazienti pediatrici di età < 3 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Zavicefta deve essere somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 120 minuti in un volume di infusione appropriato (vedere paragrafo 6.6).

Per istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico cefalosporinico.

Ipersensibilità severa (ad es. reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico  $\beta$ -lattamico (ad es. penicilline, monobattami o carbapenemi).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni di ipersensibilità

Possono insorgere reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In caso di comparsa di reazioni di ipersensibilità, il trattamento con Zavicefta deve essere interrotto immediatamente e si devono attuare misure adeguate di emergenza.

Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità che sono progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico allergico acuto che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento, si deve appurare se il paziente ha anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità a ceftazidima, ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico  $\beta$ -lattamico. Si deve prestare attenzione se la combinazione ceftazidima/avibactam è somministrata a pazienti con anamnesi positiva per ipersensibilità non severa a penicilline, monobattami o carbapenemi.

#### Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Durante il trattamento con ceftazidima/avibactam stati riportati casi di diarrea associata a *Clostridioides difficile*, di gravità da lieve a pericolosa per la vita. Questa diagnosi deve essere considerata nei pazienti che manifestano la comparsa di diarrea durante o dopo la somministrazione di Zavicefta (vedere paragrafo 4.8). Deve essere considerata l'interruzione della terapia con Zavicefta e la somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non si devono somministrare medicinali che inibiscono la peristalsi.

#### Compromissione renale

Ceftazidima e avibactam vengono eliminati attraverso i reni, pertanto, la dose deve essere ridotta in base all'entità della compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Sono state riportate occasionalmente complicanze neurologiche, inclusi tremore, mioclono, stato epilettico non convulsivo, convulsioni, encefalopatia e coma, in associazione all'impiego di ceftazidima quando la dose non è stata ridotta nei pazienti con compromissione renale.

Nei pazienti con compromissione renale, si consiglia di monitorare attentamente la stima della clearance della creatinina. In alcuni pazienti, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento dell'infezione, la clearance della creatinina stimata in base al livello di creatinina sierica può cambiare rapidamente.

## Nefrotossicità

Il trattamento concomitante con alte dosi di cefalosporine e medicinali nefrotossici, come aminoglicosidi o potenti diuretici (ad es. furosemide) può avere un effetto negativo sulla funzionalità renale.

## Sieroconversione al test diretto dell'antiglobulina (DAGT o test di Coombs) e potenziale rischio di anemia emolitica

L'uso di ceftazidima/avibactam può causare la positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT o test di Coombs), che può interferire con i test di compatibilità del sangue e/o può provocare l'insorgenza di anemia emolitica immunitaria indotta da farmaci (vedere paragrafo 4.8). Benché la sieroconversione al DAGT in pazienti trattati con Zavicefta fosse frequente negli studi clinici (l'intervallo stimato di sieroconversione attraverso gli studi di Fase 3 è stato tra il 3,2% e il 20,8% nei pazienti con un test di Coombs negativo al basale e almeno un test di follow-up), non sono emerse evidenze di emolisi nei soggetti che hanno sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di un'anemia emolitica durante il trattamento con Zavicefta. I pazienti che manifestano anemia durante o dopo il trattamento con Zavicefta devono essere sottoposti a indagini per valutare questa possibilità.

## Limitazioni dei dati clinici

Studi clinici di efficacia e sicurezza di Zavicefta sono stati condotti soltanto in *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI), *Complicated urinary tract infection* (cUTI) e *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) (inclusa *Ventilator associated pneumonia* – VAP).

### *Infezioni intra-addominali complicate negli adulti*

In due studi in pazienti con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI), la diagnosi più comune (circa il 42 %) era la perforazione appendicolare o ascesso peri-appendicolare. Circa l'87% dei pazienti aveva un punteggio APACHE II  $\leq 10$  e il 4 % presentava batteriemia al basale. La morte è avvenuta nel 2,1% (18/857) dei pazienti che hanno ricevuto Zavicefta e metronidazolo e nell'1,4% (12/863) dei pazienti che hanno ricevuto meropenem.

In un sottogruppo con CrCL al basale tra 30 e 50 mL/min la morte si è verificata nel 16,7% (9/54) dei pazienti che hanno ricevuto Zavicefta e metronidazolo e nel 6,8% (4/59) dei pazienti che hanno ricevuto meropenem. I pazienti con CrCL tra 30 e 50 mL/min hanno ricevuto una dose più bassa di Zavicefta rispetto a quella attualmente raccomandata per i pazienti in questo sottogruppo.

### *Infezioni del tratto urinario complicate negli adulti*

In due studi in pazienti con *Complicated urinary tract infection* (cUTI), 381/1091 (34,9%) dei pazienti arruolati presentavano una diagnosi di *Complicated urinary tract infection* (cUTI) senza pielonefrite, mentre 710 (65,1%) dei pazienti arruolati presentavano pielonefrite acuta (popolazione mMITT). Un totale di 81 pazienti con *Complicated urinary tract infection* (cUTI) (7,4%) avevano batteriemia al basale.

### *Polmonite acquisita in ospedale (inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica) negli adulti*

In un singolo studio in pazienti affetti da polmonite nosocomiale 280/808 (34,7%) avevano la *Ventilator associated pneumonia* (VAP) e 40/808 (5%) presentavano batteriemia al basale.

### *Pazienti con limitate opzioni di trattamento*

L'uso di ceftazidima/avibactam per il trattamento dei pazienti con infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi, che hanno limitate opzioni terapeutiche, è basato sull'esperienza acquisita con la sola ceftazidima e sulle analisi del rapporto farmacocinetica-farmacodinamica per ceftazidima/avibactam (vedere paragrafo 5.1).



### Spettro di attività di ceftazidima/avibactam

Ceftazidima ha poca o nessuna attività contro la maggior parte dei microrganismi Gram-positivi e anaerobi (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Agenti antibatterici supplementari devono essere utilizzati quando è noto o si sospetta che questi possano contribuire al processo infettivo.

Lo spettro di inibizione di avibactam include molti enzimi che inattivano la ceftazidima, fra cui  $\beta$ -lattamasi di classe A e  $\beta$ -lattamasi di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- $\beta$ -lattamasi) e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D (vedere paragrafo 5.1).

### Microrganismi non sensibili

L'uso prolungato può comportare una eccessiva crescita di microrganismi non sensibili (ad es. enterococchi, funghi), che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure appropriate.

### Interferenza con i test di laboratorio

Ceftazidima può interferire con i metodi basati sulla riduzione del rame (Benedict, Fehling, Clinitest) per il rilevamento della glicosuria portando a risultati falsi positivi. La ceftazidima non interferisce con i test a base di enzimi per la glicosuria.

### Regime dietetico a contenuto controllato di sodio

Questo medicinale contiene approssimativamente 146 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 7,3% dell'assunzione massima giornaliera (RDI) raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera di questo medicinale è equivalente al 22% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS. Zavicefta è considerato a elevato contenuto di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si somministra Zavicefta a pazienti che seguono un regime dietetico a contenuto controllato di sodio.

Zavicefta può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione in relazione al sodio totale, proveniente da tutte le fonti, che verrà somministrato al paziente.

### Popolazione pediatrica

Esiste un potenziale rischio di sovradosaggio, in particolare per i pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 12 mesi. Si deve prestare attenzione nel calcolare il volume di somministrazione della dose (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

*In vitro*, avibactam è un substrato dei trasportatori OAT1 e OAT3 che possono contribuire all'assorbimento attivo di avibactam dal compartimento ematico e, pertanto, influenzare la sua escrezione. Probenecid (un potente inibitore di OAT) inibisce questo assorbimento del 56-70% *in vitro* e, pertanto, ha il potenziale di alterare l'eliminazione di avibactam. Poiché non è stato condotto uno studio di interazione clinica su avibactam e probenecid, la co-somministrazione di avibactam e probenecid non è raccomandata.

Avibactam non ha evidenziato un'inibizione significativa degli enzimi del citocromo P450 *in vitro*. Avibactam e ceftazidima non hanno mostrato alcuna induzione del citocromo P450 *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. Avibactam e ceftazidima non inibiscono i principali trasportatori renali o epatici nel range di esposizione clinicamente rilevante, pertanto il potenziale di interazione attraverso questi meccanismi è considerato essere basso.

Dati clinici hanno dimostrato l'assenza di interazione tra ceftazidima e avibactam, nonché tra ceftazidima/avibactame metronidazolo.

#### *Altri tipi di interazione*

Il trattamento concomitante con alte dosi di cefalosporine e medicinali nefrotossici, come aminoglicosidi o potenti diuretici (ad es. furosemide) può avere un effetto negativo sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Cloramfenicolo è un antagonista *in vitro* di ceftazidima e di altre cefalosporine. La rilevanza clinica di questa scoperta non è nota, ma a causa della possibilità di antagonismo *in vivo* si deve evitare questa combinazione di medicinali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Gli studi sugli animali con ceftazidima non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Gli studi sugli animali con avibactam hanno mostrato una tossicità riproduttiva, senza evidenze di effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

La combinazione ceftazidima/avibactam deve essere usata durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio è superiore al possibile rischio.

### Allattamento

Ceftazidima è escreta nel latte materno in piccole quantità. Non è noto se avibactam sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ceftazidima/avibactam, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli effetti di ceftazidima/avibactam sulla fertilità negli esseri umani non sono stati studiati. Non ci sono dati disponibili provenienti da studi condotti su animali con ceftazidima. Studi condotti su animali con avibactam non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In seguito alla somministrazione di Zavicefta possono comparire effetti indesiderati (ad es. capogiri) che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

In sette studi clinici di Fase 2 e Fase 3, 2024 adulti sono stati trattati con Zavicefta. Le reazioni avverse più comuni verificatesi nel  $\geq 5\%$  dei soggetti trattati con Zavicefta sono state positività al test diretto di Coombs, nausea e diarrea. Nausea e diarrea erano solitamente di entità lieve o moderata.

### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con ceftazidima in monoterapia e/o osservate durante la Fase 2 e la Fase 3 sull'impiego di Zavicefta. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza e alla classe per sistemi e organi. Le categorie relative alla frequenza sono ricavate da

reazioni avverse e/o anomalie di laboratorio potenzialmente significative dal punto di vista clinico, e sono definite secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

Non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 6: Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi (incluse candidiasi vulvovaginale e candidiasi del cavo orale)	Colite da Clostridioides difficile Colite pseudomembranosa		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Test di Coombs diretto positivo	Eosinofilia Piastrinosi Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosi		Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	Parestesia		
Patologie cardiache					Sindrome di Kounis <sup>a,*</sup>
Patologie gastrointestinali		Diarrea Dolore addominale Nausea Vomito	Disgeusia		
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Lattato deidrogenasi ematica			Ictterizia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
		aumentata			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea maculo-papulare Orticaria Prurito			Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie renali e urinarie			Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata Lesione traumatica renale acuta	Nefrite tubulo-interstiziale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Trombosi in sede di infusione Flebite in sede di infusione Piressia			

\* Effetto indesiderato identificato post-marketing<sup>a</sup>Sindrome coronarica acuta associata a una reazione allergica.

### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici si basa sui dati di sicurezza derivanti da due sperimentazioni in cui 61 pazienti (di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni) con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI) e 67 pazienti con *Complicated urinary tract infection* (cUTI) (di età compresa tra 3 mesi e meno di 18 anni) hanno ricevuto Zavicefta. Nel complesso, il profilo di sicurezza in questi 128 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta affetta da *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI) e *Complicated urinary tract infection* (cUTI).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio con ceftazidima/avibactam può causare complicanze neurologiche, incluse encefalopatia, convulsioni e coma, dovute al componente ceftazidima.

I livelli sierici di ceftazidima possono essere ridotti tramite l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Durante un periodo di emodialisi di 4 ore, il 55% della dose di avibactam era stato eliminato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici beta-lattamici, cefalosporine di terza generazione, codice ATC: J01DD52

#### Meccanismo d'azione

Ceftazidima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica di peptidoglicano in seguito al legame con le proteine leganti la penicillina (PBP), determinando la lisi e la morte della cellula batterica. Avibactam è un inibitore non  $\beta$ -lattamico delle  $\beta$ -lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima che è stabile all'idrolisi. Inibisce sia le  $\beta$ -lattamasi di classe A sia di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler e alcuni enzimi di classe D, incluse le  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le carbapenemasi KPC e OXA-48, e gli enzimi AmpC. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- $\beta$ -lattamasi) e non è in grado di inibire molti enzimi di classe D.

#### Resistenza

I meccanismi di resistenza batterica che possono influire potenzialmente su ceftazidima/avibactam includono PBP mutanti o acquisite, ridotta permeabilità della membrana esterna a uno dei due composti, efflusso attivo di uno dei due composti, enzimi  $\beta$ -lattamasi che sono refrattari all'inibizione da avibactam e in grado di idrolizzare ceftazidima.

#### Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Né sinergia né antagonismo sono stati dimostrati negli studi *in vitro* di combinazione di farmaci con ceftazidima/avibactam e metronidazolo, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina e tigeciclina.

#### Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC) stabilita dal Comitato Europeo sui Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) per ceftazidima/avibactam sono consultabili sul sito web di seguito riportato:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato mostrato che l'attività antimicrobica di ceftazidima contro specifici microrganismi patogeni è correlata alla percentuale di tempo in cui la concentrazione di medicinale in forma libera è superiore alla concentrazione minima inibente di ceftazidima/avibactam all'interno dell'intervallo di dose ( $\%fT > MIC$  di ceftazidima/avibactam). Per avibactam l'indice PK-PD corrisponde alla percentuale di tempo in cui la concentrazione di medicinale in forma libera è superiore a una concentrazione soglia all'interno dell'intervallo di dose ( $\%fT > C_T$ ).

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i seguenti patogeni che erano sensibili a ceftazidima/avibactam *in vitro*.

### **Infezioni intra-addominali complicate**

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Infezioni complicate del tratto urinario**

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Polmonite acquisita in ospedale inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica**

Microrganismi Gram-negativi:

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

L'efficacia clinica non è stata stabilita contro i seguenti microrganismi patogeni che sono rilevanti per le indicazioni approvate, sebbene studi *in vitro* suggeriscono che questi sarebbero sensibili a ceftazidima/avibactam in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.

Microrganismi Gram-negativi:

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

In base a dati *in-vitro*, le seguenti specie non sono sensibili a ceftazidima/avibactam:

- *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibile e meticillino-resistente)
- Anaerobi
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

### Popolazione pediatrica

Zavicefta è stato valutato in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni in due studi clinici comparativi di Fase 2 in singolo cieco, randomizzati, uno su pazienti con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI) e uno su pazienti con *Complicated urinary tract infection* (cUTI).

L'obiettivo primario di ogni studio era valutare la sicurezza e la tollerabilità di ceftazidima-avibactam (+/- metronidazolo). Gli obiettivi secondari includevano la valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia; l'efficacia era un endpoint descrittivo in entrambi gli studi. Il tasso di guarigione clinica al TOC (*Test of Cure*) (ITT) è stato del 91,8% (56/61) per Zavicefta rispetto al 95,5% (21/22) per

meropenem nei pazienti pediatrici con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI). Il tasso di eradicazione microbiologica al TOC (micro-ITT) è stato del 79,6% (43/54) per Zavicefta rispetto al 60,9% (14/23) per cefepime nei pazienti pediatrici con *Complicated urinary tract infection* (cUTI).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zavicefta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI), *Complicated urinary tract infection* (cUTI), polmonite e infezioni causate da batteri Gram-negativi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione

Il legame di ceftazidima e avibactam con le proteine plasmatiche è pari rispettivamente al 10% e all'8% circa. I volumi di distribuzione di ceftazidima e avibactam allo stato stazionario sono risultati rispettivamente 17 L e 22 L circa, in adulti sani in seguito alla somministrazione di dosi multiple di 2 g/0,5 g di ceftazidima/avibactam infuse per 2 ore ogni 8 ore. Sia ceftazidima sia avibactam penetrano nella stessa misura nel liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale umano (ELF) con concentrazioni intorno al 30% di quelle plasmatiche. I profili concentrazione-tempo sono simili per ELF e plasma.

La penetrazione di ceftazidima nella barriera ematoencefalica intatta è scarsa. Concentrazioni di Ceftazidima da 4 a 20 mg/L o superiori sono raggiunte nel liquido encefalico quando le meningi sono infiammate. La penetrazione di avibactam nella barriera ematoencefalica non è stata studiata clinicamente; tuttavia, in conigli con meningi infiammate, le esposizioni di ceftazidima e avibactam nell'liquido encefalico erano pari rispettivamente al 43% e al 38% dell'AUC plasmatica. Ceftazidima attraversa rapidamente la placenta ed è escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

Ceftazidima non viene metabolizzata. Non è stato osservato alcun metabolismo di avibactam in preparazioni di tessuto epatico umano (microsomi ed epatociti). Avibactam in forma inalterata è risultato il principale componente correlato al farmaco nel plasma e nell'urina umani in seguito alla somministrazione di [<sup>14</sup>C]-avibactam.

### Eliminazione

L'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) sia di ceftazidima e avibactam è di circa 2 ore in seguito a somministrazione endovenosa. Ceftazidima è escreta immodificata nell'urina tramite filtrazione glomerulare; approssimativamente l'80%-90% della dose sono recuperati nell'urina entro 24 ore. Avibactam è escreto immodificato nell'urina con una clearance renale di circa 158 mL/min, che suggerisce una secrezione tubulare attiva in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Approssimativamente il 97% della dose di avibactam è recuperato nell'urina, il 95% entro 12 ore. Meno dell'1% di ceftazidima è escreto attraverso la bile e meno dello 0,25% di avibactam è escreto nelle feci.

### Linearità/Non-linearità

La farmacocinetica di ceftazidima e avibactam è approssimativamente lineare nel range di dose studiato (da 0,05 g a 2 g) per una singola somministrazione endovenosa. Non è stato osservato alcun accumulo rilevante di ceftazidima o avibactam in seguito a infusioni endovenose multiple di 2 g/0,5 g di ceftazidima/avibactam somministrate ogni 8 ore fino a 11 giorni al massimo in adulti sani con una funzione renale normale.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

L'eliminazione di ceftazidima e avibactam è ridotta nei pazienti con compromissione renale di entità

moderata o severa. Gli aumenti medi dell'AUC di avibactam sono pari rispettivamente a 3,8 volte e 7 volte nei soggetti con compromissione renale moderata e severa, vedere paragrafo 4.2.

#### *Compromissione epatica*

La compromissione epatica di entità da lieve a moderata non ha avuto alcun effetto sui parametri farmacocinetici di ceftazidima in soggetti trattati con 2 g per via endovenosa ogni 8 ore per 5 giorni, a condizione che la funzione renale non fosse compromessa. Il profilo farmacocinetico di ceftazidima nei pazienti con compromissione epatica severa non è stato stabilito. Il profilo farmacocinetico di avibactam nei pazienti con qualsiasi grado di compromissione epatica non è stato studiato.

Poiché ceftazidima e avibactam non sono apparentemente sottoposti a significativo metabolismo epatico, non ci si aspetta che la clearance sistemica di entrambi i principi attivi sia alterata in misura significativa dalla compromissione epatica.

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Una ridotta clearance di ceftazidima, dovuta principalmente a una diminuzione della clearance renale di ceftazidima correlata all'età, è stata riscontrata nei pazienti anziani. L'emivita media di eliminazione di ceftazidima variava da 3,5 a 4 ore in seguito alla somministrazione endovenosa in bolo di 2 g ogni 12 ore in pazienti anziani di età pari o superiore a 80 anni.

In seguito a una singola somministrazione endovenosa di 500 mg di avibactam tramite un'infusione e.v. di 30 minuti, gli anziani hanno avuto una emivita terminale di avibactam più lenta, che può essere attribuito a una diminuzione della clearance renale correlata all'età.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di ceftazidima e avibactam è stata valutata in pazienti pediatriche di età da 3 mesi a < 18 anni con infezioni sospette o confermate a seguito di una singola dose di ceftazidima 50 mg/kg e avibactam 12,5 mg/kg per pazienti di peso < 40 kg o Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 grammi e avibactam 0,5 grammi) per pazienti di peso ≥ 40 kg. Le concentrazioni plasmatiche di ceftazidima e avibactam erano simili in tutte e quattro le coorti di età nello studio (da 3 mesi a < 2 anni, da 2 a < 6 anni, da 6 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni). I valori di AUC<sub>0-t</sub> e C<sub>max</sub> di ceftazidima e avibactam nelle due coorti di età maggiore (pazienti pediatriche da 6 a < 18 anni), che avevano un campionamento farmacocinetico più ampio, erano simili a quelli osservati in soggetti adulti sani con funzionalità renale normale che avevano ricevuto Zavicefta 2 g/0,5 g. I dati di questo studio e dei due studi pediatriche di Fase 2 in pazienti con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI) e *Complicated urinary tract infection* (cUTI) sono stati raggruppati con i dati farmacocinetici degli adulti (da Fase 1 a Fase 3) per aggiornare il modello farmacocinetico della popolazione, che è stato utilizzato per condurre simulazioni per valutare il raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici. I risultati di queste simulazioni hanno dimostrato che i regimi posologici raccomandati per i pazienti pediatriche con *Complicated intra-abdominal infection* (cIAI), *Complicated urinary tract infection* (cUTI) e *Hospital-acquired pneumonia* (HAP)/ *Ventilator associated pneumonia* (VAP), inclusi gli aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale, danno luogo a valori di esposizione sistemica e di raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici simili a quelli negli adulti alla dose approvata di Zavicefta di 2 g/0,5 g somministrata per 2 ore, ogni 8 ore.

Esiste un'esperienza limitata sull'uso di ceftazidima più avibactam nei gruppi pediatriche da 3 mesi a < 6 mesi. I regimi posologici raccomandati si basano su simulazioni condotte utilizzando i modelli farmacocinetici della popolazione finali. Le simulazioni hanno dimostrato che i regimi posologici raccomandati comportano esposizioni paragonabili ad altri gruppi di età con raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici > 90%. Sulla base dei dati degli studi clinici pediatriche completati, ai regimi posologici raccomandati, non sono state riscontrate evidenze di sovra o sottoesposizione nei soggetti di età compresa tra 3 mesi e < 6 mesi.

Inoltre, esistono dati molto limitati in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e < 2 anni con funzionalità renale compromessa (CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), senza dati di severa compromissione renale emersi dagli studi clinici pediatriche completati. Sono stati utilizzati modelli farmacocinetici di



popolazione per ceftazidima e avibactam al fine di condurre simulazioni per pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### *Sesso ed etnia*

Il profilo farmacocinetico di ceftazidima/avibactam non è significativamente influenzato dal sesso e dalla etnia.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Ceftazidima

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con ceftazidima.

#### Avibactam

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con avibactam.

#### Tossicità riproduttiva

In coniglie gravide, trattate con avibactam alla dose di 300 e 1 000 mg/kg/giorno, è stato evidenziato un peso fetale medio inferiore e un ritardo nel processo di ossificazione correlati alla dose, potenzialmente associati alla tossicità materna. I livelli di esposizione plasmatica a NOAEL materna e fetale (100 mg/kg/giorno) indicano margini di sicurezza da moderati a bassi.

Nel ratto non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo embriofetale o sulla fertilità. In seguito alla somministrazione di avibactam durante il periodo di gestazione e allattamento nel ratto, non è stato riscontrato alcun effetto sulla sopravvivenza, sulla crescita o sullo sviluppo dei cuccioli; tuttavia, è stato rilevato un aumento dell'incidenza della dilatazione della pelvi renale e degli ureteri in meno del 10% dei cuccioli di ratto ad esposizioni materne superiori o pari a circa 1,5 volte le esposizioni terapeutiche nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio carbonato (anidro)

### **6.2 Incompatibilità**

La compatibilità di Zavicefta con altri medicinali non è stata stabilita. Zavicefta non deve essere miscelato o aggiunto fisicamente a soluzioni contenenti altri medicinali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Polvere secca

3 anni.

#### Dopo la ricostituzione

Il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente.

### Dopo la diluizione

#### *Sacche per infusione*

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima 8 mg/mL), la stabilità chimica e fisica “in uso” (dall’iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima da > 8 mg/mL a 40 mg/mL), la stabilità chimica e fisica “in uso” (dall’iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell’uso sono responsabilità dell’utilizzatore e non devono essere superiori a quelli sopra descritti.

#### *Siringhe per infusione*

La stabilità chimica e fisica “in uso” (dall’iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 6 ore a non più di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell’uso sono responsabilità dell’utilizzatore e non devono essere superiori a 6 ore a non più di 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro (Tipo 1) da 20 mL chiuso con un tappo di gomma (alobutile) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo.

Il medicinale è fornito in confezioni da 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere poi diluito immediatamente prima dell’uso. La soluzione ricostituita ha un colore giallo pallido e non contiene particelle.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) è un prodotto combinato; ogni flaconcino contiene 2 g di ceftazidima e 0,5 g di avibactam in un rapporto fisso di 4:1. Le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima.

Si devono usare tecniche asettiche standard per la preparazione e la somministrazione della soluzione. Le dosi possono essere preparate in una sacca per infusione o in una siringa per infusione di dimensioni appropriate.

I medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particolato prima della somministrazione.

Ogni flaconcino è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'intervallo di tempo totale, a partire dalla ricostituzione iniziale fino al completamento della preparazione dell'infusione endovenosa, non deve superare i 30 minuti.

Istruzioni per la preparazione di dosi per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftazidima. Tutti i calcoli devono essere completati prima di iniziare questi passaggi. **Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi**, vengono inoltre forniti passaggi dettagliati per preparare una concentrazione di 20 mg/mL (sufficiente per la maggior parte degli scenari).

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questo passaggio è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione (la concentrazione finale deve essere **8-40 mg/mL** di ceftazidima):
  - a) Sacca per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita in una sacca per infusione contenente una qualsiasi delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) o soluzione di Ringer Lattato.
  - b) Siringa per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.

Fare riferimento alla Tabella 7 di seguito.

Tabella 7: Preparazione delle dosi di Zavicefta per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE.

<b>Dose di Zavicefta (ceftazidima)<sup>1</sup></b>	<b>Volume da prelevare dal flaconcino ricostituito</b>	<b>Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione<sup>2</sup></b>	<b>Volume finale dopo la diluizione nella siringa per infusione</b>
2 g	Intero contenuto (circa 12 mL)	Da 50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	Da 25 mL a 125 mL	Da 25 mL a 50 mL
0,75 g	4,5 mL	Da 19 mL a 93 mL	Da 19 mL a 50 mL

Dose di Zavicefta (ceftazidima) <sup>1</sup>	Volume da prelevare dal flaconcino ricostituito	Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione <sup>2</sup>	Volume finale dopo la diluizione nella siringa per infusione
Tutte le altre dosi	Volume (mL) calcolato in base alla dose richiesta:  <b>Dose (mg di ceftriaxone) ÷ 167,3 mg/mL di ceftriaxone</b>	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle sacche per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftriaxone)	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle siringhe per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftriaxone)

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftriaxone.

<sup>2</sup> Diluire alla concentrazione finale di ceftriaxone di 8 mg/mL per la stabilità "in uso" fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C (ovvero, diluire una dose di 2 g di ceftriaxone in 250 mL, una dose di 1 g di ceftriaxone in 125 mL, una dose di 0,75 g di ceftriaxone in 93 mL ecc.). Tutte le altre concentrazioni di ceftriaxone (da > 8 mg/mL a 40 mg/mL) hanno stabilità in uso fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Preparazione di Zavicefta per l'uso in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 e 12 mesi in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftriaxone (sufficiente per la maggior parte degli scenari). È possibile preparare concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftriaxone.

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftriaxone)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questo passaggio è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione a una concentrazione finale di **20 mg/mL** di ceftriaxone:
  - a) Diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.
  - b) Fare riferimento alle Tabelle 8, 9 o 10 di seguito per confermare i calcoli. I valori indicati sono approssimativi poiché potrebbe essere necessario arrotondare al segno di graduazione più vicino di una siringa di dimensioni adeguate. Le tabelle NON includono tutte le possibili dosi calcolate, ma possono essere utilizzate per stimare il volume approssimativo per verificare il calcolo.

Tabella 8: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con clearance della creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Età e dose di Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg di ceftazidima)	Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)
Da 6 mesi a 12 mesi 50 mg/kg di ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
Da 3 mesi a < 6 mesi 40 mg/kg di ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Tabella 9: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 31 a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Età e dose di Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg di ceftazidima)	Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)
Da 6 mesi a 12 mesi 25 mg/kg di ceftazidima	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
Da 3 mesi a < 6 mesi 20 mg/kg di ceftazidima	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
10	200	1,2	8,8	

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Tabella 10: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti

pediatriche da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 16 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Età e dose di Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg di ceftazidima)</b>	<b>Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)</b>	<b>Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)</b>
<b>Da 6 mesi a 12 mesi</b> <b>18,75 mg/kg di ceftazidima</b>	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
<b>Da 3 mesi a &lt; 6 mesi</b> <b>15 mg/kg di ceftazidima</b>	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1109/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2016

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ACS Dobfar S.p.A  
VIA A. FLEMING, 2  
VERONA 37135  
ITALY

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione  
ceftazidima/avibactam

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene ceftazidima pentaidrato equivalente a 2 g di ceftazidima e avibactam sodico  
equivalente a 0,5 g di avibactam.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto presenta un elevato contenuto di sodio (per ulteriori informazioni leggere il foglio  
illustrativo).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
10 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso  
Diluire prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1109/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g polvere per concentrato  
ceftazidima/avibactam  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot.

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

ceftazidima 2 g/avibactam 0,5 g

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Zavicefta 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione ceftazidima/avibactam

▼ **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zavicefta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zavicefta
3. Come usare Zavicefta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zavicefta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Zavicefta e a cosa serve

##### Cos'è Zavicefta

Zavicefta è un antibiotico che contiene due principi attivi, ceftazidima e avibactam.

- Ceflazidima appartiene al gruppo di antibiotici chiamati "cefalosporine". Può uccidere molti tipi di batteri.
- Avibactam è un "inibitore delle beta-lattamasi" che aiuta ceftazidima a uccidere alcuni tipi di batteri che non è in grado di eliminare da sola.

##### A cosa serve Zavicefta

Zavicefta è usato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi per il trattamento di:

- infezioni dello stomaco e dell'intestino (addome)
- infezioni della vescica o dei reni chiamate "infezioni delle vie urinarie"
- infezione dei polmoni chiamata "polmonite"
- infezioni causate da batteri che altri antibiotici non sono in grado di uccidere

Zavicefta è utilizzato negli adulti per il trattamento di infezioni del sangue associate a infezioni dell'addome, delle vie urinarie o a polmonite.

##### Come agisce Zavicefta

Zavicefta agisce uccidendo alcuni tipi di batteri che possono causare infezioni gravi.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Zavicefta

##### Non usi Zavicefta se:

- è allergico a ceftazidima, avibactam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- è allergico ad altri antibiotici cefalosporinici
- ha mai avuto una reazione allergica grave ad altri antibiotici appartenenti al gruppo delle penicilline o dei carbapenemi

Non usi Zavicefta se uno dei casi citati sopra la riguarda. Se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere

prima di usare Zavicefta.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Zavicefta se:

- ha mai avuto una reazione allergica (anche solo una eruzione sulla pelle) ad altri antibiotici appartenenti al gruppo delle penicilline o dei carbapenemi
- ha problemi ai reni, il medico può prescriverle una dose più bassa per essere certo che lei non prenda troppo medicinale. Questo può causare sintomi come convulsioni (vedere paragrafo **Se usa più Zavicefta di quanto deve**)

Se uno dei casi citati sopra la riguarda o se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere prima di usare Zavicefta.

Informi il medico o l'infermiere se soffre di diarrea durante il trattamento.

### Altre infezioni

Esiste una piccola possibilità che lei possa contrarre un'infezione diversa causata da altri batteri durante o dopo il trattamento con Zavicefta. Queste includono il mughetto (infezioni fungine della bocca o zona genitale).

### Test di laboratorio

Informi il medico che sta assumendo Zavicefta se deve sottoporsi a qualche esame, poiché potrebbe ottenere un risultato anomalo a un test chiamato "DAGT" o "Coombs". Questo esame ricerca la presenza di anticorpi diretti contro i globuli rossi.

Zavicefta può influenzare anche i risultati di alcuni esami per la ricerca di zucchero nell'urina. Informi la persona incaricata di raccogliere il campione che le è stato somministrato Zavicefta.

### **Pazienti pediatrici**

Zavicefta non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 mesi, poiché non è noto se questo medicinale è sicuro in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e Zavicefta**

Informi il medico o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico prima di usare Zavicefta se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- un antibiotico chiamato cloramfenicolo
- un tipo di antibiotico chiamato aminoglicoside, come gentamicina, tobramicina
- un diuretico chiamato furosemide
- un medicinale per il trattamento della gotta chiamato probenecid

Prima di usare Zavicefta informi il medico se rientra in uno dei casi sopra citati.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zavicefta può causare capogiri che possono compromettere la capacità di guidare veicoli, usare attrezzi o macchinari.

### **Zavicefta contiene sodio**

Questo medicinale contiene approssimativamente 146 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale al 7,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.



Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha bisogno di 3 o più flaconcini al giorno per un periodo prolungato, in particolar modo se le è stato consigliato di seguire una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

### **3. Come usare Zavicefta**

Zavicefta le verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

#### **Qual è la dose da usare**

La dose raccomandata per gli adulti è un flaconcino (2 g di ceftazidima e 0,5 g di avibactam) ogni 8 ore. La dose per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi sarà calcolata dal medico sulla base del peso e dell'età del bambino.

È somministrato per infusione endovenosa, generalmente nell'arco di circa 2 ore.

Un ciclo di trattamento dura solitamente da 5 a 14 giorni, a seconda del tipo di infezione che ha e come risponde al trattamento.

#### Persone con problemi ai reni

Se ha problemi ai reni, il medico può ridurre la dose, in quanto Zavicefta viene eliminato dall'organismo attraverso i reni.

#### **Se usa più Zavicefta di quanto deve**

Zavicefta le verrà somministrato da un medico o da un infermiere; pertanto, è improbabile che riceva una dose sbagliata.

Tuttavia, se manifesta effetti indesiderati oppure pensa di avere ricevuto una dose troppo alta di Zavicefta, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Se le viene somministrato troppo Zavicefta, questo può avere un effetto sul cervello e causare convulsioni o coma.

#### **Se dimentica di usare una dose di Zavicefta**

Se pensa di avere dimenticato una dose, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono insorgere con questo medicinale:

#### **Effetti indesiderati gravi**

Informi immediatamente il medico, se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – può avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- reazioni allergiche gravi – i segni includono gonfiore improvviso di labbra, faccia, gola o lingua, una grave eruzione sulla pelle o altre reazioni gravi della pelle, difficoltà a deglutire, a respirare o dolore toracico improvviso (che può essere un segno della sindrome di Kounis). Queste reazioni possono essere pericolose per la vita.
- diarrea che continua a peggiorare o non scompare oppure feci che contengono sangue o muco – ciò può accadere durante il trattamento o dopo l'interruzione di Zavicefta. Se ciò si verifica, non prenda medicinali che bloccano o rallentano i movimenti intestinali.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra indicati.

#### **Altri effetti indesiderati**

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

**Molto comune:** (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- risultato anomalo a un test chiamato “DAGT” o “Coombs”. Questo esame ricerca la presenza di anticorpi diretti contro i globuli rossi. È possibile che questo possa causare anemia (che può farla sentire stanca) e itterizia (colorazione gialla della pelle e degli occhi).

**Comune:** (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- infezioni fungine, comprese quelle della bocca e della vagina
- modifica del numero di alcuni tipi di cellule del sangue (chiamate “eosinofili” e “trombociti”), rilevato tramite esami del sangue
- mal di testa
- capogiri
- sensazione di star male (nausea) o stato di malessere (vomito)
- dolore di stomaco
- diarrea
- aumento della quantità di alcuni enzimi prodotti dal fegato, rilevato tramite esami del sangue
- eruzione cutanea pruriginosa in rilievo (“orticaria”)
- prurito
- arrossamento, dolore o gonfiore nel punto in cui Zavicefta è stato somministrato in vena
- febbre

**Non comune:** (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- aumento del numero di un tipo di cellule del sangue (chiamate “linfociti”), rilevato tramite esami del sangue
- diminuzione del numero di alcuni tipi di cellule del sangue (chiamate “leucociti”), rilevata tramite esami del sangue
- formicolio o intorpidimento
- gusto sgradevole in bocca
- aumento del livello di alcuni tipi di sostanze presenti nel sangue (chiamate “creatinina” e “urea”). Queste sostanze indicano come i suoi reni stanno funzionando

**Molto raro:** (può manifestarsi fino a 1 persona su 10 000)

- gonfiore di una porzione del rene che causa una riduzione della normale funzionalità

**Non nota:** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- diminuzione significativa del tipo di globuli bianchi usati per combattere l’infezione, rilevata tramite esami del sangue
- diminuzione del numero di globuli rossi (anemia emolitica), rilevata tramite esami del sangue
- grave reazione allergica (vedere sopra **Effetti indesiderati gravi**)
- ingiallimento della parte bianca degli occhi o della pelle
- comparsa improvvisa di una grave eruzione cutanea o vesciche oppure desquamazione della pelle, possibilmente accompagnate da febbre alta o dolori alle articolazioni (questi possono essere segni di malattie più gravi quali necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme o una malattia chiamata DRESS, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)
- gonfiore sotto la pelle, in particolare alle labbra e attorno agli occhi

Informi il medico o l’infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell’[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Zavicefta

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Zavicefta

- I principi attivi sono ceftazidima e avibactam. Ogni flaconcino contiene ceftazidima pentaidrato equivalente a 2 g di ceftazidima e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam.
- L'altro componente è sodio carbonato (anidro) (vedere il paragrafo 2 "Zavicefta contiene sodio").

### Descrizione dell'aspetto di Zavicefta e contenuto della confezione

Zavicefta è una polvere per concentrato per soluzione per infusione, di colore da bianco a giallo contenuta in un flaconcino. È disponibile in confezioni contenenti 10 flaconcini.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irlanda

### Produttore

ACS Dobfar S.p.A.  
Via Alessandro Fleming 2  
37135 Verona  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Luxembourg/Luxemburg  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +370 5 251 4000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel.: +356 21344610

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Importante: fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto prima di prescrivere questo medicinale.

La compatibilità di Zavicefta con altri medicinali non è stata stabilita. Zavicefta non deve essere miscelato o aggiunto fisicamente a soluzioni contenenti altri medicinali.

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili e il concentrato risultante deve essere poi diluito immediatamente prima dell'uso. La soluzione ricostituita ha un colore giallo pallido e non contiene particelle.

Mescolare delicatamente per ricostituire il medicinale e verificare che il contenuto si sia disciolto completamente. I medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particolato prima della somministrazione.

### *Sacche per infusione*

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima 8 mg/mL), la stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima da > 8 mg/mL a 40 mg/mL), la stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a quelli sopra descritti.

### *Siringhe per infusione*

La stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 6 ore a non più di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 6 ore a non più di 25 °C.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) è un prodotto combinato; ogni flaconcino contiene 2 g di ceftazidima e 0,5 g di avibactam in un rapporto fisso di 4:1. Le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima.

Si devono usare tecniche asettiche standard per la preparazione e la somministrazione della soluzione. Le dosi possono essere preparate in una sacca per infusione o in una siringa per infusione di dimensioni appropriate.

La soluzione risultante deve essere somministrata nell'arco di 120 minuti.

Ogni flaconcino è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'intervallo di tempo totale, a partire dalla ricostituzione iniziale fino al completamento della preparazione dell'infusione endovenosa, non deve superare i 30 minuti.

Istruzioni per la preparazione delle dosi per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftazidima. Tutti i calcoli devono essere completati prima di iniziare questi passaggi. **Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi**, vengono inoltre forniti passaggi dettagliati per preparare una concentrazione di 20 mg/mL (sufficiente per la maggior parte degli scenari).

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire l'ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna. (questo passaggio è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione (la concentrazione finale deve essere **8-40 mg/mL** di ceftazidima):
  - a) Sacca per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita in una sacca per infusione contenente una qualsiasi delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) o soluzione di Ringer Lattato.
  - b) Siringa per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.

Fare riferimento alla Tabella seguente.

Preparazione delle dosi di Zavicefta per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE.

<b>Dose di Zavicefta (ceftazidima)<sup>1</sup></b>	<b>Volume da prelevare dal flaconcino ricostituito</b>	<b>Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione<sup>2</sup></b>	<b>Volume finale nella siringa per infusione</b>
2 g	Intero contenuto (circa 12 mL)	Da 50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	Da 25 mL a 125 mL	Da 25 mL a 50 mL
0,75 g	4,5 mL	Da 19 mL a 93 mL	Da 19 mL a 50 mL
Tutte le altre dosi	Volume (mL) calcolato in base alla dose richiesta:  <b>Dose (mg di ceftazidima) ÷ 167,3 mg/mL di ceftazidima</b>	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle sacche per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftazidima)	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle siringhe per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftazidima)

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

<sup>2</sup> Diluire alla concentrazione finale di ceftazidima di 8 mg/mL per la stabilità "in uso" fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C (ovvero diluire una dose di 2 g di ceftazidima in 250 mL, una dose di 1 g di ceftazidima in 125 mL, una dose di 0,75 g di ceftazidima in 93 mL, ecc.). Tutte le altre concentrazioni di ceftazidima (da > 8 mg/mL a 40 mg/mL) hanno stabilità in uso fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Preparazione di Zavicefta per l'uso in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive i passaggi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima (sufficiente per la maggior parte degli scenari). È possibile preparare concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftazidima.

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questo passaggio è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione a una concentrazione finale di **20 mg/mL** di ceftazidima:
  - a) Diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.
  - b) Fare riferimento alle Tabelle di seguito per confermare i calcoli. I valori indicati sono approssimativi poiché potrebbe essere necessario arrotondare al segno di graduazione più vicino di una siringa di dimensioni adeguate.  
Da notare che le tabelle NON includono tutte le possibili dosi calcolate, ma possono essere utilizzate per stimare il volume approssimativo per verificare il calcolo.

Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Età e dose di Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg di ceftazidima)	Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)
Da 6 mesi a 12 mesi 50 mg/kg di ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
Da 3 mesi a < 6 mesi 40 mg/kg di ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 31 a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Età e dose di Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg di ceftazidima)</b>	<b>Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)</b>	<b>Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)</b>
<b>Da 6 mesi a 12 mesi</b>  <b>25 mg/kg di ceftazidima</b>	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
<b>Da 3 mesi a &lt; 6 mesi</b>  <b>20 mg/kg di ceftazidima</b>	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 16 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Età e dose di Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg di ceftazidima)</b>	<b>Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)</b>	<b>Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)</b>
<b>Da 6 mesi a 12 mesi</b>  <b>18,75 mg/kg di ceftazidima</b>	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
<b>Da 3 mesi a &lt; 6 mesi</b>  <b>15 mg/kg di ceftazidima</b>	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.