

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zavicefta 2 g/0,5 g prašak za koncentrat za rastvor za infuziju  
*ceftazidim/avibaktam*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata i 0,5 g avibaktama u obliku avibaktam natrijuma.

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora sadrži 167,3 mg ceftazidima i 41,8 mg avibaktama (pogledajte odjeljak 6.6).

#### Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lijek Zavicefta sadrži približno 146 mg natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (prašak za koncentrat).  
Prašak bijele do žute boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zavicefta je indikovano za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 mjeseca i starijih (pogledajte odjeljke 4.4 i 5.1):

- komplikovane intraabdominalne infekcije
- komplikovane infekcije urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis
- bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji

Liječenje odraslih pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana odnosno sumnja se da je povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Lijek Zavicefta je također indikovano za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim organizmima kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 mjeseca i starijih sa ograničenim mogućnostima liječenja (pogledajte odjeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smjernice o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Zavicefta za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim mikroorganizmima kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 mjeseca i starijih sa ograničenim terapijskim opcijama, preporučuje se tek nakon konsultacije sa ljekarom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju infektivnih bolesti (pogledajte odjeljak 4.4).

#### Doziranje

*Doza za odrasle osobe sa klirensom kreatinina (CrCl) > 50 ml/min*

DIN: Zavicefta SPC 000\_26.03.24

1  
**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**19.12.2024.**

U tabeli 1 su prikazane preporučene intravenske doze kod odraslih pacijenata sa procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) > 50 ml/min (pogledajte odjeljke 4.4 i 5.1).

Tabela 1: Preporučene doze za odrasle osobe s procijenjenim CrCl > 50 ml/min<sup>1</sup>

Vrsta infekcije	Doza ceftazidima/avibaktama	Učestalost primjene	Trajanje infuzije	Trajanje terapije
Komplikovana intraabdominalna infekcija <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	5-14 dana
Komplikovana infekcija urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	5-10 dana <sup>4</sup>
Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	7-14 dana
Bakterijemija koja je povezana odnosno sumnja se da može biti povezana sa bilo kojom od gore navedenih infekcija	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	Trajanje terapije treba da bude u zavisnosti od mjesta infekcije.
Infekcije izazvane aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima liječenja <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	Prema težini infekcije, vrsti patogena i kliničkom odnosno bakteriološkom toku bolesti <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

<sup>2</sup> Lijek se primenjuje u kombinaciji sa metronidazolom kada je potvrđena ili suspektna uloga anaerobnih patogena u infektivnom procesu.

<sup>3</sup> Lijek se primenjuje u kombinaciji sa antibiotikom koji djeluje na Gram-pozitivne patogene kada je potvrđena ili suspektna njihova uloga u infektivnom procesu.

<sup>4</sup> Ukupno trajanje terapije može uključivati intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

<sup>5</sup> Iskustvo s primjenom lijeka Zavicefta u periodu dužem od 14 dana je vrlo ograničeno.

*Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

U tabeli 2 date su preporučene intravenske doze kod pedijatrijskih pacijenata sa procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (pogledajte odjeljke 4.4 i 5.1).

Tabela 2: Preporučene doze kod pedijatrijskih pacijenata sa procijenjenim CrCl<sup>1</sup>> 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Vrsta infekcije	Uzrast	Doza ceftazidima/avibaktama <sup>7</sup>	Učestalost primjene	Trajanje infuzije	Trajanje terapije
Komplikovana intraabdominalna infekcija <sup>2,3</sup> ILI Komplikovana infekcija urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis <sup>3</sup>	6 mjeseci do < 18 godina	<b>50 mg/kg/12,5 mg/kg do maksimalne doze od 2 g/0,5 g</b>	Na svakih 8 sati	2 sata	Komplikovana intraabdominalna infekcija: 5-14 dana
			Na svakih 8 sati	2 sata	Komplikovana infekcija urinarnog trakta: 5-14 dana
ILI Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji <sup>3</sup> ILI Infekcije uzrokovane aerobnim Gram-negativnim organizmima kod pacijenata s ograničenim mogućnostima liječenja <sup>2,3</sup>	3 mjeseca do < 6 mjeseci <sup>6</sup>	<b>40 mg/kg/10 mg/kg</b>	Na svakih 8 sati	2 sata	Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji: 7-14 dana Pacijenti s ograničenim mogućnostima liječenja: Prema težini infekcije, vrsti patogena i kliničkom odnosno bakteriološkom toku bolesti <sup>5</sup>

<sup>1</sup> CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (bedside) formule.

<sup>2</sup> Lijek se primjenjuje u kombinaciji sa metronidazolom kada je potvrđena ili suspektna uloga anaerobnih patogena u infektivnom procesu.

<sup>3</sup>Lijek se primjenjuje u kombinaciji sa antibiotikom koji deluje na Gram-pozitivne patogene kada je potvrđena ili suspektna njihova uloga u infektivnom procesu.

<sup>4</sup> Ukupno trajanje terapije može da obuhvata intravensku primjenu lijeka Zavicefta nakon koje slijedi odgovarajuća oralna terapija.

<sup>5</sup> Iskustvo sa primjenom lijeka Zavicefta u periodu dužem od 14 dana je vrlo ograničeno.

<sup>6</sup> Iskustvo u primjeni lijeka Zavicefta kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 mjeseca do < 6 mjeseci je ograničeno (videti odeljak 5.2).

<sup>7</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dvije aktivne supstance u fiksnom omjeru 4:1 te su preporuke za doziranje zasnovane samo na komponenti ceftazidima (pogledajte odeljak 6.6).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (pogledajte odeljak 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl > 50 - ≤ 80 ml/min) (pogledajte odeljak 5.2).

U tabeli 3 su date preporuke za prilagođavanje doze kod odraslih pacijenata sa procijenjenim CrCl ≤ 50 ml/min (pogledajte odeljke 4.4 i 5.2).

*Doza za odrasle osobe s CrCl ≤ 50 ml/min*

Tabela 3: Preporučene doze kod odraslih pacijenata sa procijenjenim CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min

Uzrast	Procijenjeni CrCl (ml/min)	Doza ceftazidima/avibaktama <sup>2,4</sup>	Učestalost primjene	Trajanje infuzije
Odrasle osobe	31-50	1 g/0,25 g	Na svakih 8 sati	2 sata
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Na svakih 12 sati	
	6-15		Na svakih 24 sata	
	Pacijenti u terminalnoj fazi bolesti bubrega uključujući one na hemodijalizi <sup>3</sup>		Na svakih 48 sati	

<sup>1</sup> CrCl procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove formule.

<sup>2</sup> Preporuke za doziranje su zasnovane na farmakokinetičkom modelovanju (pogledajte odjeljak 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (pogledajte odjeljke 4.9 i 5.2). Danima kada pacijent ide na hemodijalizu, doza lijeka Zavicefta se primjenjuje nakon završetka hemodijalize.

<sup>4</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dvije aktivne supstance u fiksnom omjeru 4:1 te su preporuke za doziranje zasnovane samo na komponenti ceftazidima (pogledajte odjeljak 6.6).

U tabelama 4 i 5 date preporuke za prilagođavanje doze kod pedijatrijskih pacijenata sa procijenjenim CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za različite uzrasne grupe (pogledajte odjeljke 4.4 i 5.2).

*Doza za pedijatrijske pacijente uzrasta ≥ 2 godine sa CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabela 4: Preporučena doza za pedijatrijske pacijente sa procijenjenim CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Uzrast	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza ceftazidima/avibaktama <sup>2,4</sup>	Učestalost primjene	Trajanje infuzije
Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 godine do < 18 godina	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg do maksimalne doze od 1 g/0,25 g	Na svakih 8 sati	2 sata
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg do maksimalne doze od 0,75 g/0,1875 g	Na svakih 12 sati	
	6-15		Na svakih 24 sata	
	Pacijenti u terminalnoj fazi bolesti bubrega uključujući one na hemodijalizi <sup>3</sup>		Na svakih 48 sati	

<sup>1</sup> CrCl procijenjen pomoću Schwartzove skraćene (bedside) formule.

<sup>2</sup> Preporuke za doziranje su zasnovane na farmakokinetičkom modelovanju (pogledajte odjeljak 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (pogledajte odjeljke 4.9 i 5.2). Danima kada pacijent ide na hemodijalizu, doza lijeka Zavicefta se primjenjuje nakon završetka hemodijalize.

<sup>4</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dvije aktivne supstance u fiksnom omjeru 4:1 te su preporuke za doziranje zasnovane samo na komponenti ceftazidima (pogledajte odjeljak 6.6).

*Doza za pedijatrijske pacijente uzrasta < 2 godine s CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabela 5: Preporučena doza za pedijatrijske pacijente s procijenjenim CrCl<sup>1</sup> ≤ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Uzrast	Procijenjeni CrCl (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doza ceftazidima/avibaktama <sup>2,3</sup>	Učestalost primjene	Trajanje infuzije
3 do < 6 mjeseci	31 do 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Na svakih 8 sati	2 sata
6 mjeseci do < 2 godine		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Na svakih 8 sati	
3 do < 6 mjeseci	16 do 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Na svakih 12 sati	
6 mjeseci do < 2 godine		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Na svakih 12 sati	

<sup>1</sup> Izračunato primjenom Schwartzove skraćene (bedside) formule.

<sup>2</sup> Preporuke za doziranje su zasnovane na farmakokinetičkom modelovanju (pogledajte odjeljak 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidim/avibaktam je kombinacija dvije aktivne supstance u fiksnom omjeru 4:1 te su preporuke za doziranje zasnovane samo na komponenti ceftazidima (pogledajte odjeljak 6.6).

Nema dovoljno podataka da bi se dale preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijente uzrasta < 2 godine sa CrCl < 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (pogledajte odjeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zavicefta kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta < 3 mjeseca nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Intravenska primjena.

Lijek Zavicefta se primjenjuje intravenskom infuzijom u odgovarajućoj zapremini tokom 120 minuta (pogledajte odjeljak 6.6).

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju lijeka prije primjene pogledajte odjeljak 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji drugi cefalosporinski antibakterijski lijek.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskog antibakterijskog lijeka (npr. penicilini, monobaktami ili karbapenemi).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Reakcije preosjetljivosti

Moguće su ozbiljne i ponekad smrtonosne reakcije preosjetljivosti (pogledajte odjeljke 4.3 i 4.8). U slučaju pojave reakcija preosjetljivosti liječenje lijekom Zavicefta se mora odmah prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće mjere hitnog liječenja.

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su napredovale do Kounisovog sindroma (akutni alergijski koronarni arteriospazam koji može dovesti do infarkta miokarda, pogledajte odjeljak 4.8).

Prije početka liječenja potrebno je ustanoviti ima li pacijent u anamnezi reakcije preosjetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova. Potreban je oprez kada se ceftazidim/avibaktam primjenjuje kod pacijenata koji u anamnezi imaju podatak o reakciji preosjetljivosti na peniciline, monobaktame ili karbapeneme koje nisu bile teške.

##### Dijareja izazvana bakterijom *Clostridioides difficile*

Dijareja izazvana bakterijom *Clostridioides difficile* prijavljena je prilikom primjene kombinacije ceftazidima/avibaktama a težina je varirala od blage do opasne po život. Ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se tokom ili nakon primjene lijeka Zavicefta pojavi dijareja (pogledajte odjeljak 4.8). Treba razmotriti prekid liječenja lijekom Zavicefta i primjenu specifične terapije za *Clostridioides difficile*. Kod ovih pacijenata ne treba primjenjivati lijekove koji usporavaju peristaltiku.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se ceftazidim i avibaktam eliminišu putem bubrega, njihovu dozu treba smanjiti u skladu sa stepenom oštećenja funkcije bubrega (pogledajte odjeljak 4.2). Kada se kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nije smanjila doza ceftazidima, povremeno su prijavljene neurološke posljedice, uključujući tremor, mioklonus, nekonvulzivni epileptički status, konvulzije, encefalopatiju i komu.

Savjetuje se pažljivo praćenje procijenjenog klirensa kreatinina kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. Kod nekih pacijenata, posebno ranije tokom liječenja infekcije, klirens kreatinina procijenjen na osnovu serumskog kreatinina može se brzo promijeniti.

##### Nefrotoksičnost

Istovremeno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili potentnih diuretika (npr. furosemida) može štetno uticati na funkciju bubrega.

##### Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (DAGT ili Coombsov test) i mogući rizik od hemolitičke anemije

Primjena ceftazidima/avibaktama može dovesti do pozitivnog nalaza direktnog antiglobulinskog testa (DAGT ili Coombsov test), što može uticati na unakrsno podudaranje krvi i/ili uzrokovati imunsku hemolitičku anemiju izazvanu primjenom lijeka (pogledajte odjeljak 4.8). Iako je serokonverzija dokazana DAGT-om kod pacijenata koji su primali lijek Zavicefta bila vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (procijenjeni raspon serokonverzije u ispitivanjima faze 3 bio je 3,2 % do 20,8 % kod pacijenata s negativnim Coombsovim testom na početku i na najmanje jednom kontrolnom testu), nije bilo dokaza hemolize kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja razvio pozitivan nalaz DAGT-a. Međutim, ne može se isključiti mogućnost pojave hemolitičke anemije tokom liječenja lijekom Zavicefta. Tu mogućnost treba ispitati kod pacijenata koji razviju anemiju tokom ili nakon liječenja lijekom Zavicefta.

### Ograničenja kliničkih podataka

Klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Zavicefta provedena su kod komplikovanih intraabdominalnih infekcija, komplikovanih infekcija urinarnog trakta i bolničkih pneumonija (uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji).

#### *Komplikovane intraabdominalne infekcije kod odraslih osoba*

U dva ispitivanja kod pacijenata sa komplikovanim intraabdominalnim infekcijama, najčešća dijagnoza (oko 42 %) bila je perforacija apendiksa ili periapendiksni. Oko 87% pacijenata imalo je APACHE II rezultat  $\leq 10$ , a 4% pacijenata je imalo bakterijemiju na početku ispitivanja. Smrt je nastupila kod 2,1 % (18/857) pacijenata koji su primali lijek Zavicefta i metronidazol i kod 1,4 % (12/863) pacijenata koji su primali meropenem.

U podgrupi koja je na početku studije imala vrijednost CrCl od 30 do 50 ml/min, smrt je nastupila kod 16,7 % (9/54) pacijenata koji su primali lijek Zavicefta i metronidazol odnosno kod 6,8 % (4/59) pacijenata koji su primali meropenem. Pacijenti sa CrCl od 30 do 50 ml/min su primali su manju dozu lijeka Zavicefta od one koja je trenutno preporučena za pacijente iz ove podgrupe.

#### *Komplikovane infekcije urinarnog trakta kod odraslih osoba*

U dva ispitivanja kod pacijenata sa komplikovanom infekcijom urinarnog trakta, 381/1091 (34,9%) pacijent uključen je u studiju sa komplikovanom infekcijom urinarnog trakta bez pijelonefritisa dok je 710 (65,1 %) pacijenata uključeno u studiju sa akutnim pijelonefritisom (mikrobiološka modifikovana populacija pacijenata predviđenih za liječenje, engl. *micro-modified intention-to-treat*, mMITT populacija). Ukupno 81 (7,4 %) pacijent s komplikovanom infekcijom urinarnog trakta imao je bakterijemiju na početku ispitivanja.

#### *Bolnička pneumonija (uključujući pneumonijukod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji) kod odraslih osoba*

U pojedinačnoj studiji kod pacijenata sa nozokomijalnom pneumonijom, 280/808 (34,7 %) je imalo pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji a 40/808 (5 %) je imalo bakterijemiju na početku ispitivanja.

#### *Pacijenti s ograničenim terapijskim opcijama*

Primjena ceftazidima/avibaktama u terapiji infekcija izazvanih Gram-negativnim aerobnim patogenima, u slučaju ograničenih terapijskih mogućnosti, zasniva na iskustvu primjene samog ceftazidima kao i na analizama farmakokinetičko-farmakodinamskog odnosa između ceftazidima i avibaktama (pogledajte odjeljak 5.1).

### Spektar djelovanja ceftazidima/avibaktama

Ceftazidim ima slabo ili uopšte nema dejstvo protiv većine Gram-pozitivnih organizama i anaeroba (pogledajte odjeljke 4.2 i 5.1). Potrebno je uključiti dodatne antibiotike kada je potvrđena ili suspektna uloga ovih patogena u razvoju infekcije.

Inhibitorski spektar avibaktama obuhvata mnoge enzime koji inaktiviraju ceftazidim, uključujući beta-laktamaze Ambler klase A i beta-laktamaze klase C. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalobeta-laktamaze) i nema mogućnost inhibicije ni brojnih enzima klase D (pogledajte odjeljak 5.1).

### Neosjetljivi organizmi

Dugotrajna primjena može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih organizama (npr. enterokoka, gljivica), što može zahtijevati privremeni prekid liječenja ili primjenu drugih odgovarajućih mjera.

### Uticaj na laboratorijske pretrage

Ceftazidim može da interferira sa testovima za detekciju glukozurije koje se zasnivaju na metodi redukcije bakra (Benediktova i Felingova reakcija, Clinitest) dajući lažno pozitivne rezultate. Ceftazidim ne utiče na enzimске testove za glikozuriju.

### Ishrana sa kontrolisanim unosom natrijuma

Ovaj lijek sadrži približno 146 mg natrijuma po bočici, što odgovara 7,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza lijeka odgovara 22% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu. Smatra se da lijek Zavicefta ima visok sadržaj natrijuma. Ovo treba uzeti u obzir prilikom primjene lijeka Zavicefta kod pacijenata koji su na prehrani sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Zavicefta se može razrijediti sa rastvorima koji sadrže natrijum (pogledajte odjeljak 6.6) što treba uzeti u obzir kada se posmatra ukupna količina natrijuma koju će pacijent primiti.

### Pedijatrijska populacija

Postoji potencijalan rizik od predoziranja, posebno kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 do manje od 12 mjeseci. Potreban je oprez pri izračunavanju zapremine rastvora koju je potrebno primijeniti da bi se postigla odgovarajuća doza (pogledajte odjeljke 4.9 i 6.6).

## **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

*In vitro*, avibaktam je supstrat OAT1 i OAT3 transportere, što može dovesti do aktivnog preuzimanja avibaktama iz krvotoka i tako uticati na njegovo izlučivanje. Probenecid (potentan inhibitor OAT transportera), *in vitro*, inhibiraovo preuzimanje za 56 % do 70 % i tako utiče na eliminaciju avibaktama. Budući da nije provedeno kliničko ispitivanje interakcija između avibaktama i probenecida, ne preporučuje se njihova istovremena primjena.

Avibaktam nije pokazao značajnu inhibiciju enzima citohroma P450 *in vitro*. Avibaktam i ceftazidim nisu pokazali indukciju citohroma P450 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama. Budući da avibaktam i ceftazidim nisu inhibitori glavnih renalnih ili hepatskih transportera u klinički relevantnom opsegu ekspozicije, pa se potencijal interakcija putem ovih mehanizama smatra malim.

Klinički podaci su pokazali da ne postoji interakcija između ceftazidima i avibaktama, kao ni između ceftazidima/avibaktama i metronidazola.

### *Druge vrste interakcija*

Istovremeno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova poput aminoglikozida ili jakih diuretika (npr. furosemida) može štetno uticati na funkciju bubrega (pogledajte odjeljak 4.4).

Hloramfenikol je antagonist ceftazidima i drugih cefalosporina u *in vitro* uslovima. Iako klinički značaj ovog nalaza nije poznat, navedenu kombinaciju lijekova treba izbjegavati zbog mogućih antagonističkih učinaka *in vivo*.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja ceftazidima na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan učinak na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, okot niti na postnatalni razvoj. Ispitivanja avibaktama na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, bez dokazanih teratogenih učinaka (pogledajte odjeljak 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se tokom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik.

### Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato izlučuje li se avibaktam u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ceftazidimom/avibaktamom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nije ispitano dejstvo ceftazidima/avibaktama na plodnost kod ljudi. Nema dostupnih podataka o ispitivanjima ceftazidima na životinjama. Ispitivanja avibaktama na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (pogledajte odjeljak 5.3).

## **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama**

Nakon primjene lijeka Zavicefta mogu se javiti nuspojave (npr.vrtoglavica) koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama (pogledajte odjeljak 4.8).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

U sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3, 2024 odrasle osobe bile su liječene lijekom Zavicefta. Najčešća neželjena dejstva, koja su se javila kod  $\geq 5\%$  pacijenata liječenih lijekom Zavicefta, bila su pozitivan nalaz direktnog Coombsovog testa, mučnina i dijareja. Mučnina i dijareja su obično bile blage do umjerene težine.

### Tabelarni prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su samo za ceftazidim i/ili su utvrđene tokom primjene lijeka Zavicefta u kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3. Nuspojave su klasifikovane prema učestalosti i klasifikaciji organskih sistema. Kategorije učestalosti obuhvataju neželjene reakcije i/ili potencijalno klinički značajna odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara, a definišu se u skladu sa sljedećim konvencijama:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1000$ )

Veoma rijetko ( $< 1/10.000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tabela 6: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sistema

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		kandidijaza (uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i oralnu kandidijazu)	kolitis uzrokovan bakterijom Clostridioides difficile  pseudomembranozni kolitis		
Poremećaji	pozitivan	eozinofilija	neutropenija		agranulocitoza

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
krvi i limfnog sistema	nalaz direktnog Coombs ovog testa	trombocitoza trombocitopenija	leukopenija limfocitoza		hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema					anafilaktička reakcija
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja vrtoglavica	parestezija		
Srčani poremećaji					Kounisov sindrom <sup>a,*</sup>
Poremećaji probavnog sistema		dijareja bol u abdomenu  mučnina  povraćanje	disgeuzija		
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze  povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze  povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi  povišene vrijednosti gamaglutamiltransferaze  povišene vrijednosti laktatne dehidrogenaze u krvi			žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		makulopapularni osip  urtikarija  pruritus			toksična epidermalna nekroliza  Stevens-Johnsonov sindrom  multiformni eritem

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
					angioedem  reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			povišene vrijednosti kreatinina u krvi  povišene vrijednosti ureje u krvi  akutno oštećenje bubrega	tubulointersticijski nefritis	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		tromboza na mjestu infuzije  flebitis na mjestu infuzije  pireksija			

\* Neželjena reakcija na lijek nakon stavljanja lijek u promet.

<sup>a</sup> Akutni koronarni sindrom povezan s alergijskom reakcijom.

#### Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti primjene kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na podacima o sigurnosti primjene dobijenim tokom dva ispitivanja u kojima je 61 pacijent (uzrasta od 3 godine do manje od 18 godina) s komplikovanom intraabdominalnom infekcijom i 67 pacijenata sa komplikovanom infekcijom urinarnog trakta (uzrasta od 3 mjeseca do manje od 18 godina) primio lijek Zavicefta. Sveukupno, sigurnosni profil lijeka u navedenih 128 pedijatrijskih pacijenata je bio sličan sigurnosnom profilu lijeka koji je zabilježen kod populacije odraslih pacijenata sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom i komplikovanom infekcijom mokraćnog sistema.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Predožiranje ceftazidimom/avibaktamom može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu, uzrokovanih komponentom ceftazidim.

Serumske vrijednosti ceftazidima mogu se sniziti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Tokom hemodijalize u trajanju od 4 sata uklonjeno je 55 % doze avibaktama.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapeutska grupa: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sistemsku primjenu, ostali beta-laktamski lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija, cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD52

##### Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibiše sintezu peptidoglikanskog ćelijskog zida bakterije tako što se vezuje za penicilin-vezujuće proteine (eng. penicillin binding proteins, PBP), što dovodi do lize i smrti bakterijske ćelije. Avibaktam je nebetalaktamski inhibitor beta-laktamaze, koji djeluje tako da s tim enzimom stvara kovalentni spoj koji je otporan na hidrolizu. Inhibira beta-laktamaze Ambler klase A i klase C te neke enzime klase D, uključujući beta-laktamaze širokog spektra (eng. extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBL), KPC i OXA-48 karbapenemaze i AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo-beta-laktamaze) i ne pokazuje svojstvo inhibicije brojnih enzima klase D.

##### Rezistencija

Mehanizmi bakterijske rezistencije koji bi potencijalno mogli uticati na ceftazidim/avibaktam uključuju mutirane ili stečene PBP-ove, smanjenu propustljivost spoljašnje membrane za ceftazidim ili avibaktam, aktivni efluks bilo koje od dvije komponente kao i prisustvo enzima beta-laktamaze koji su refraktorni na inhibiciju avibaktamom pa mogu da hidrolizuju ceftazidim.

##### Antibakterijska aktivnost u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* kombinacije ceftazidima/avibaktama sa metronidazolom, tobramicinom, levofloksacinom, vankomicinom, linezolidom, kolistinom i tigecklinom nisu pokazala sinergističko niti antagonističko djelovanje.

##### Grafične vrijednosti testova osjetljivosti

Grafične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *Minimum Inhibitory Concentration*, MIK) za ceftazidim/avibaktam koje je utvrdio Evropski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) se mogu pogledati na sljedećoj web lokaciji:

[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)

##### Farmakokinetička/farmakodinamička veza

Najbolji pokazatelj antimikrobne aktivnosti ceftazidima protiv određenih patogena je procenat vremena tokom doznog intervala kada je koncentracija slobodnog lijeka iznad minimalne inhibitorne

koncentracije ceftazidima/avibaktama ( $\% \text{ } \overline{A} > \text{MIK ceftazidima/avibaktama}$ ). Za avibaktam, indeks farmakokinetičkog/farmakodinamičkog odnosa predstavlja procenat vremena tokom doznog intervala kada je koncentracija slobodnog lijeka iznad granične koncentracije ( $\% \text{ } \overline{A} > C_T$ ).

#### Klinička djelotvornost protiv specifičnih patogena

U kliničkim ispitivanjima je dokazana efikasnost protiv sljedećih patogena koji su bili osjetljivi na ceftazidim-avibaktam *in vitro*.

#### **Komplikovane intraabdominalne infekcije**

Gram-negativni mikroorganizmi

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

#### **Komplikovane infekcije urinarnog trakta**

Gram-negativni mikroorganizmi

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

#### **Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji**

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Iako *in vitro* studije ukazuju da bi sledeći patogeni koji su od kliničkog značaja za odobrene indikacije mogli biti osjetljivi na ceftazidim/avibaktam u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije, klinička efikasnost protiv njih nije dokazana.

Gram-negativni mikroorganizmi

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

Podaci iz ispitivanja *in-vitro* pokazuju da sljedeće vrste nisu osjetljive na ceftazidim/avibaktam:

- *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin i rezistentan na meticilin)
- Anaerobne bakterije
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

## Pedijatrijska populacija

Lijek Zavicefta je procijenjen kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 mjeseca do < 18 godina u dva jednostruko slijepa, randomizovana, komparativna klinička ispitivanja faze 2, od kojih je jedno provedeno na pacijentima sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom, a drugo na pacijentima s komplikovanom infekcijom urinarnog trakta. Primarni cilj oba ispitivanja bila je procjena sigurnosti i podnošljivosti ceftazidim-avibaktama (+/- metronidazol). Sekundarni ciljevi uključivali su procjenu farmakokinetike i efikasnosti; efikasnost je bila deskriptivna mjera ishoda u oba ispitivanja. Kod pedijatrijskih pacijenata sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom stopa kliničkog izlječenja kod utvrđivanja izlječenja (eng. test-of-cure, TOC) (u populaciji s namjerom liječenja) iznosila je 91,8 % (56/61) za lijek Zavicefta, u poređenju s 95,5 % (21/22) za meropenem. Kod pedijatrijskih pacijenata sa komplikovanom infekcijom urinarnog trakta, stopa mikrobiološke eradikacije na testu izlječenja u mikrobiološkoj ITT populaciji iznosila je 79,6% (43/54) za lijek Zavicefta u odnosu na 60,9% (14/23) za cefepim.

Europska agencija za lijekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zavicefta u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju komplikovane intraabdominalne infekcije, komplikovane infekcije urinarnog trakta, pneumonije i Gram-negativnih bakterijskih infekcija (pogledajte odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Distribucija

Vežanje i ceftazidima i avibaktama za proteine kod ljudi iznosi oko 10 % odnosno 8 %. Nakon višestrukih doza ceftazidima/avibaktama od 2 g/0,5 g primijenjenih infuzijom zdravim odraslim osobama tokom 2 sata svakih 8 sati, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za ceftazidim i avibaktam iznosio je oko 17 l odnosno 22 l. I ceftazidim i avibaktam, u istoj mjeri, prolaze u bronhijalnu tečnost koja oblaže epitel kod ljudi, u koncentracijama koje iznose oko 30 % koncentracije lijeka u plazmi. Profil zavisnosti koncentracije lijeka od vremena slični su u bronhijalnoj tečnosti koja oblaže epitel i u plazmi.

Ceftazidim slabo prolazi neoštećenu krvno-moždanu barijeru. Koncentracije ceftazidima u cerebrospinalnoj tečnosti pri zapaljenju moždanih ovojnica iznose od 4 do 20 mg/L ili više. Prolazak avibaktama kroz krvno-moždanu barijeru nije klinički ispitivan; ali izloženost lijeku u cerebrospinalnoj tečnosti kod kunića sa zapaljenjem moždanih ovojnica iznosi 43% PIK-a u plazmi za ceftazidim, odnosno 38% za avibaktam. Ceftazidim lako prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

### Biotransformacija

Ceftazidim se ne metaboliše. Nije primijećen metabolizam avibaktama u preparatima ljudske jetre (mikrosomi i hepatociti). Nepromijenjeni avibaktam bio je glavna komponenta lijeka detektovana u humanoj plazmi i urinu nakon primjene [<sup>14</sup>C]-obilježenog avibaktama.

### Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) ceftazidima i avibaktama nakon intravenske primjene iznosi približno 2 sata. Ceftazidim se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin glomerularnom filtracijom; približno 80-90 % doze pronalazi se u urinu unutar 24 sata. Avibaktam se u neizmijenjenom obliku izlučuje u urin bubrežnim klirensom od približno 158 ml/min, što ukazuje na aktivnu tubularnu sekreciju uz glomerularnu filtraciju. Približno 97 % doze avibaktama pronalazi se u urinu, od toga 95 % u roku od 12 sati. Manje od 1 % ceftazidima izlučuje se putem žuči, a manje od 0,25 % avibaktama izlučuje se putem fecesa.

## Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama približno su linearne u ispitivanom rasponu doza (0,05 g do 2 g) nakon pojedinačne intravenske primjene. Nakon višestrukih intravenskih infuzija ceftazidima/avibaktama u dozi od 2 g/0,5 g, primijenjenih zdravim odraslim osobama s normalnom funkcijom bubrega svakih 8 sati tokom najviše 11 dana, nije primijećena značajna kumulacija ceftazidima ni avibaktama.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Eliminacija ceftazidima i avibaktama smanjena je kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječno povećanje AUC-a avibaktama iznosi 3,8 puta kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 7 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije, pogledajte odjeljak 4.2.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Blago do umjereno oštećenje funkcije jetre nije uticalo na farmakokinetiku ceftazidima kod osoba kod kojih je intravenski primijenjena doza od 2 g svakih 8 sati tokom 5 dana, pod uslovom da im funkcija bubrega nije bila oštećena. Farmakokinetika ceftazidima kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre nije ustanovljena. Farmakokinetika avibaktama kod pacijenata sa bilo kojim stepenom oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Budući da ceftazidim i avibaktam naizgled nisu podvrgnuti značajnom metabolizmu u jetri, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre značajno uticati na sistemski klirens bilo koje od dvije aktivne supstance.

### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina)*

Smanjen klirens ceftazidima primijećen je kod starijih pacijenata, što je prvenstveno bila posljedica smanjenja bubrežnog klirensa ceftazidima povezanog s godinama. Srednje poluvrijeme eliminacije ceftazidima kod starijih pacijenata u dobi od 80 ili više godina iznosila je između 3,5 i 4 sata nakon intravenskih bolusnih injekcija doze od 2 g svakih 12 sati.

Nakon pojedinačne intravenske primjene avibaktama u dozi od 500 mg u obliku 30-minutne i.v. infuzije, kod starijih osoba je terminalno poluvrijeme eliminacije avibaktama bio duži, što se može pripisati smanjenju bubrežnog klirensa povezanog s godinama.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika ceftazidima i avibaktama ispitivana je kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 mjeseca do < 18 godina sa suspektnim ili potvrđenim infekcijama nakon primjene pojedinačne doze ceftazidima od 50 mg/kg i avibaktama od 12,5 mg/kg kod pacijenata tjelesne mase < 40 kg odnosno lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g (2 grama ceftazidima i 0,5 grama avibaktama) kod pacijenata tjelesne mase ≥ 40 kg. Koncentracije ceftazidima i avibaktama u plazmi bile su slične u sve četiri kohorte prema uzrastu (3 mjeseca do < 2 godine, 2 do < 6 godina, 6 do < 12 godina i 12 do < 18 godina). Vrijednosti  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$  ceftazidima i avibaktama u dvije kohorte sa starijim pedijatrijskim pacijentima (pedijatrijski pacijenti u dobi od 6 do < 18 godina), u kojim se provelo opsežnije farmakokinetičko uzorkovanje, bile su slične onima zabilježenim kod zdravih odraslih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koji su primali lijek Zavicefta u dozi od 2 g/0,5 g. Zbirni podaci iz ove studije, podaci iz dvije studije faze 2 na pedijatrijskim pacijentima sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom i komplikovanom infekcijom urinarnog trakta i farmakokinetički podaci kod odraslih (od faze 1 do faze 3) korišćeni su za dobijanje ažuriranog populacionog farmakokinetičkog modela koji je služio za simulaciju i procjenu postizanja ciljnog PK/PD odnosa. Rezultati ovih simulacija pokazali su da preporučeni režimi doziranja za pedijatrijske pacijente sa komplikovanom intraabdominalnom infekcijom, komplikovanom infekcijom urinarnog trakta i bolničkom pneumonijom (uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, uključujući prilagođavanja doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, dovode do sistemske izloženosti i vrijednosti postizanja

farmakokinetičkog/farmakodinamičkog cilja sličnih onima zabilježenim kod odraslih osoba kod odobrene doze lijeka Zavicefta od 2 g/0,5 g primijenjene tokom 2 sata, svakih 8 sati.

Iskustvo kombinovane primjene ceftazidima i avibaktama kod pedijatrijskih pacijenata od 3 mjeseca do < 6 mjeseci je ograničeno. Preporučeni režimi doziranja se zasnivaju na simulacijama sprovedenim korišćenjem finalnog populacionog farmakokinetičkog modela. Simulacije su pokazale da preporučeni režimi doziranja dovode do izloženosti uporedivih sa izloženostima kod drugih starosnih grupa sa postignutim farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ciljem > 90 %. Na osnovu podataka iz završenih pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, nije bilo dokaza o izloženosti ispod ili iznad terapijske kod ispitanika uzrasta od 3 mjeseca do < 6 mjeseci.

Dodatno, podaci iz završenih kliničkih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 mjeseca do < 2 godine sa oštećenjem funkcije bubrega ( $CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) su vrlo ograničeni dok ovakvi podaci kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu dostupni. Modeli populacijske farmakokinetike za ceftazidim i avibaktam korišteni su za provođenje simulacija za pacijente s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Pol i rasa*

Pol i rasa ne utiču značajno na farmakokinetiku ceftazidima/avibaktama.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Ceftazidim

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftazidima.

#### Avibaktam

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti avibaktama.

#### Reproduktivna toksičnost

Kod gravidnih ženki kunića kojima je dat avibaktam u dozama od 300 i 1000 mg/kg/dan primijećeno je smanjenje srednje vrijednosti tjelesne mase fetusa i usporeno okoštavanje ovisno o dozi, vjerovatno usljed toksičnosti kod majke. Nivo izloženosti u plazmi pri NOAEL vrijednosti kod majke i fetusa (100 mg/kg/dan) ukazuje na umjerenu do malu bezbjednosnu marginu.

Kod štakora nisu primijećeni neželjeni učinci na embriofetalni razvoj ni plodnost. Nakon primjene avibaktama ženkama štakora tokom cijelog perioda skotnosti i laktacije, nije primijećen učinak na preživljavanje, rast i razvoj mladunčadi, ali je kod manje od 10 % mladunaca zabilježena povećana incidencija dilatacije bubrežnog pelvisa i uretera pri nivoima izloženosti majke koje su bile približno 1,5 ili više puta veće od terapijske izloženosti kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum karbonat (bezvodni)

### **6.2 Nekompatibilnosti**

Kompatibilnost lijeka Zavicefta sa drugim lijekovima nije ustanovljena. Zavicefta se ne smije miješati sa rastvorima koji sadrže druge lijekove niti fizički dodavati u njih.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

### 6.3 Rok trajanja

Rok upotrebe neotvorene bočice:

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisani sadržaj bočice se mora odmah upotrijebiti.

Nakon razrjeđivanja

*Kese za infuziju*

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost lijeka (koncentracija ceftazidima 8 mg/ml) tokom najviše 12 sati (od trenutka uvođenja igle u bočicu) na temperaturi od 2 do 8 °C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi do 25 °C ukoliko je intravenski rastvor pripremljen sa rastvaračima navedenim u odjeljku 6.6.

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost lijeka (koncentracija ceftazidima > 8 mg/ml do 40 mg/ml) tokom najviše 4 sata (od trenutka uvođenja igle u bočicu) na temperaturi do 25 °C, ukoliko je intravenski rastvor pripremljen sa rastvaračima navedenim u odjeljku 6.6.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek nakon prvog otvaranja treba upotrebiti odmah, osim ako rekonstitucija i razblaživanje nisu provedeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uslovi čuvanja do primjene lijeka predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti duži od gore navedenih uslova.

*Šprice za infuziju*

Hemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tokom najviše 6 sati (od trenutka uvođenja igle u bočicu) na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek nakon prvog otvaranja treba upotrijebiti odmah, osim ukoliko rekonstitucija/ razblaživanje nisu obavljani u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja do primjene lijeka predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti duži od 6 sati na temperaturi do 25 °C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uslove čuvanja.

Čuvati na temperaturi do 30 C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja lijeka potražite u odjeljku 6.3.

### 6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

Staklena bočica od 20 ml (staklo tipa 1), zatvorena gumenim (halobutil) čepom i aluminijumskim prstenom s „flip-off“ zatvaračem.

Lijek je dostupan u pakovanjima od 10 bočica.

### 6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje i ostalo rukovanje

Prašak se mora rekonstituisati vodom za injekcije, a dobijeni koncentrat se zatim mora odmah razrijediti prije primjene. Rekonstituisani rastvor je blijedožuti rastvor koji ne sadrži čestice.

Lijek Zavicefta (ceftazidim/avibaktam) je kombinacija dvije aktivne supstance; jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima i 0,5 g avibaktama u fiksnom omjeru 4:1. Preporuke za doziranje zasnovane su samo na komponenti ceftazidima.

Kod pripreme i primjene rastvora mora se primijeniti standardna aseptična tehnika. Doze se mogu pripremiti u kesama za infuziju odgovarajuće veličine ili šprici za infuziju.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizuelno pregledati na moguću prisutnost čestica.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

Ukupno vrijeme od početka rekonstitucije do završetka pripreme intravenske infuzije ne smije biti duže od 30 minuta.

#### Uputstvo za pripremu doza za odrasle i pedijatrijske pacijente u KESAMA ZA INFUZIJU ili ŠPRICEVIMA ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeća procedura opisuje korake potrebne da bi se pripremio rastvor za infuziju sa konačnom koncentracijom od 8 do 40 mg/ml ceftazidima. Svi izračuni trebaju biti dovršeni prije početka ovih koraka. Detaljno su opisani i koraci za pripremu koncentracije od 20 mg/ml (koji je dovoljan za većinu slučajeva) **za pedijatrijske pacijente uzrasta od 3 do 12 mjeseci**.

1. Priprema **rekonstituisanog rastvora (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
  - a) Ubacite iglu šprice kroz zatvarač bočice i ubrizgajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
  - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistar rastvor.
  - c) **Nakon** što se prašak rastvorio ubacite iglu za za oslobađanje gasa kroz zatvarač bočice kako bi se oslobodio unutrašnji pritisak (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Priprema **finalnog rastvora** za infuziju (konačna koncentracija mora iznositi **8-40 mg/ml** ceftazidima):
  - a) Kesa za infuziju: Rekonstituisani rastvor dalje razblažiti prebacivanjem odgovarajuće izračunate zapremine rekonstituisanog rastvora u kesu za infuziju koja sadrži jedan od sljedećih rastvarača: rastvor za injekciju natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9 %), rastvor za injekciju glukoze 50 mg/ml (5 %) ili rastvor Ringerovog laktata.
  - b) Šprica za infuziju: Rekonstituisani rastvor dalje razblažiti prebacivanjem odgovarajuće izračunate zapremine rekonstituisanog rastvora zajedno sa dovoljnom zapreminom rastvarača (rastvor za injekciju natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9 %) ili rastvora za infuziju glukoze 50 mg/ml (5 %) za injekciju) u špricu.

Pogledajte tabelu 7 u nastavku.

Tabela 7: Priprema doza lijeka Zavicefta za primjenu kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata u KESAMA ZA INFUZIJU ili ŠPRICI ZA INFUZIJU.

Doza lijeka Zavicefta (ceftazidim) <sup>1</sup>	Zapremina rekonstituisanog rastvora koju treba izvući bočice	Finalna zapremina nakon razblaženja u kesi za infuziju <sup>2</sup>	Finalna zapremina u špricu za infuziju
2 g	Ukupan sadržaj (približno 12,0 ml)	50 ml do 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	25 ml do 125 ml	25 ml to 50 ml
0,75 g	4,5 ml	19 ml do 93 ml	19 ml do 50 ml
Ostale doze	Zapremina (ml) se izračunava na osnovu potrebne doze:  <b>Doza (mg ceftazidima) + 167,3 mg/ml ceftazidima</b>	Zapremina (mL) zavisi od veličine dostupnih kesa za infuziju i željene finalne koncentracije (koja mora da iznosi 8-40 mg/mL ceftazidima)	Zapremina (mL) zavisi od veličine dostupnih špriceva za infuziju i željene finalne koncentracije (koja mora da iznosi 8-40 mg/mL ceftazidima)

<sup>1</sup> Izračunato samo na osnovu sadržaja ceftazidima.

<sup>2</sup> Razrijedite do konačne koncentracije ceftazidima od 8 mg/ml za stabilnost lijeka u primjeni do najviše 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i nakon toga do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25 °C (tj. razrijedite dozu od 2 g ceftazidima u 250 ml, dozu od 1 g ceftazidima u 125 ml, dozu od 0,75 g ceftazidima u 93 ml, itd.). Sve druge koncentracije ceftazidima (> 8 mg/ml do 40 mg/ml) imaju stabilnost lijeka u primjeni do najviše 4 sata na temperaturi koja ne smije biti viša od 25 °C.

Priprema lijeka Zavicefta za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 do 12 mjeseci u ŠPRICI ZA INFUZIJU:

NAPOMENA: Sljedeća procedura opisuje korake potrebne da bi se pripremio rastvor za infuziju sa konačnom koncentracijom 20 mg/ml ceftazidima (dovoljnom za većinu slučajeva). Mogu se pripremiti i rastvori drugih koncentracija, s tim da koncentracija finalnog rastvora mora biti u opsegu 8-40 mg/mL ceftazidime.

1. Priprema **rekonstituisanog rastvora (167,3 mg/ml ceftazidima)**:
  - a) Ubacite iglu šprice kroz zatvarač bočice i ubrizgajte 10 ml sterilne vode za injekcije.
  - b) Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistar rastvor.
  - c) Ubacite iglu za oslobađanje gasa kroz zatvarač, **nakon** što se prašak rastvorio kako bi se oslobodio unutrašnji pritisak (to je važno da bi se očuvala sterilnost lijeka).
2. Priprema **finalnog rastvora** za infuziju do koncentracije **20 mg/ml ceftazidima**:
  - a) Rekonstituisani rastvor dalje razblažiti prebacivanjem odgovarajuće izračunate zapremine rekonstituisanog rastvora zajedno sa dovoljnom zapreminom rastvarača (rastvor za injekciju natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9 %) ili rastvora za injekciju glukoze 50 mg/ml (5 %)) u špricu za infuziju.
  - b) Pogledajte tabele 8, 9 ili 10 u nastavku kako biste potvrdili tačnost izračunavanja. Navedene vrijednosti su približne i može biti potrebno zaokružiti ih na najbliži podiok na šprici, u zavisnosti od dostupne veličine šprice. Imajte u vidu da tabele NE sadrže sve moguće izračunate doze, ali se mogu koristiti za procjenu potrebne zapremine kako bi se potvrdila tačnost izračunavanja.

Tabela 8: Priprema lijeka Zavicefta (finalne koncentracije 20 mg/ml ceftazidima) za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 do 12 mjeseci sa klirensom kreatinina (CrCl) > 50ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Uzrast i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tjelesna masa (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Zapremina rekonstituisanog rastvora koji treba izvući iz bočice (ml)	Zapremina rastvarača koju treba dodati (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 50 mg/kg 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
	12	600	3,6	27
3 mjeseca do < 6 mjeseci 40 mg/kg 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> Izračunato samo na osnovu sadržaja ceftazidima.

Tabela 9: Priprema lijeka Zavicefta (finalne koncentracije 20 mg/ml ceftazidima) za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 do 12 mjeseci sa klirensom kreatinina (CrCl) 31 do 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Uzrast i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tjelesna masa (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Zapremina rekonstituisanog rastvora koji treba izvući iz bočice (ml)	Zapremina rastvarača koju treba dodati (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 25 mg/kg 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
3 mjeseca do < 6 mjeseci 20 mg/kg 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> Izračunato samo na osnovu sadržaja ceftazidima.

Tabela 10: Priprema lijeka Zavicefta (finalne koncentracije 20 mg/ml ceftazidima) za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 do 12 mjeseci sa sa klirensom kreatinina (CrCl) od 16 do 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Uzrast i doza lijeka Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Tjelesna masa (kg)	Doza (mg ceftazidima)	Zapremina rekonstituisanog rastvora koji treba izvući iz bočice (ml)	Zapremina rastvarača koju treba dodati (ml)
6 mjeseci do 12 mjeseci 18,75 mg/kg ceftazidima	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
3 mjeseca do < 6 mjeseci 15 mg/kg ceftazidima	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> Izračunato samo na osnovu sadržaja ceftazidima.

## 6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

## 7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

Pfizer BH d.o.o  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Pfizer Inc  
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

### PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (puštanja lijeka u promet):

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

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET: 04-07.3-1-5715/24 od 19.12.2024. godine