

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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: ogni flaconcino contiene 6,44 mmol di sodio (approssimativamente 148 mg).

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 per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezione intra-addominale complicata (cIAI)
- infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite
- polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)

Zavicefta è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti adulti 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 nei pazienti adulti con limitate opzioni terapeutiche solo dopo aver consultato un medico con un'adeguata esperienza nel trattamento delle malattie infettive (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La Tabella 1 indica la dose raccomandata per via endovenosa per i pazienti con stima della clearance della creatinina (CrCl) ≥ 51 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 1 - Dose per via endovenosa raccomandata per i pazienti con stima della CrCL ≥ 51 mL/min¹

Tipo di infezione	Dose di ceftazidima/avibactam	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
IAI complicata ^{2,3}	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5-14 giorni
UTI complicata, inclusa pielonefrite ³	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5-10 giorni ⁴
Polmonite acquisita in ospedale, inclusa VAP ³	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	7-14 giorni
Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate ^{2,3}	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 ⁵

¹ La CrCL è stata stimata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

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

³ 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.

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

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

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 $\geq 51 - \leq 80$ mL/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

La Tabella 2 mostra gli aggiustamenti della dose raccomandati nei pazienti con stima della CrCL ≤ 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 2 - Dose per via endovenosa raccomandata per i pazienti con stima della CrCL ≤ 50 mL/min¹.

Stima della CrCL (mL/min) ²	Regime posologico ²	Frequenza	Tempo di infusione
31-50	1 g/0,25 g	Ogni 8 ore	2 ore
16-30	0,75 g/0,1875 g	Ogni 12 ore	2 ore
6-15	0,75 g/0,1875 g	Ogni 24 ore	2 ore
ESRD compresi pazienti in emodialisi ³	0,75 g/0,1875 g	Ogni 48 ore	2 ore

¹ La CrCL è stata stimata calcolata la formula di Cockcroft-Gault.

² Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici.

³ 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.

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 nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Zavicefta deve essere somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 120 minuti in un volume di infusione di 100 mL.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo 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 β -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.

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 β -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 *Clostridium difficile*

Sono stati riportati casi di severità da lieve a pericolosa per la vita di diarrea associata a *Clostridium difficile* durante il trattamento con ceftazidima/avibactam. 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 *Clostridium 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 cIAI, cUTI e HAP (inclusa VAP).

Infezioni intra-addominali complicate

In due studi in pazienti con 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 ≤ 10 e il 4,0% 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

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

Polmonite acquisita in ospedale, inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica

In un singolo studio in pazienti affetti da polmonite nosocomiale 280/808 (34,7%) avevano la VAP e 40/808 (5,0%) 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 β -lattamasi di classe A e β -lattamasi di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- β -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

Ogni flaconcino contiene, in totale, 6,44 mmol di sodio (approssimativamente 148 mg), equivalente al 7,4% dell'apporto giornaliero massimo di sodio raccomandato dall'OMS. La dose massima giornaliera di questo medicinale è equivalente al 22,2% dell'apporto giornaliero massimo di sodio raccomandato dall'OMS.

Questo deve essere tenuto in considerazione quando si somministra Zavicefta a pazienti che seguono un regime dietetico a contenuto controllato di sodio.

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 essere umani non sono stati studiati. Non sono disponibili dati 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 pazienti 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Tabella 3- 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		Candidosi (fra cui candidosi vulvovaginale e candidosi del cavo orale)	Colite da Clostridium difficile Colite pseudomembranosa		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Positività al test diretto di Coombs	Eosinofilia Trombocitosi Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosi		Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	Parestesia		
Patologie gastrointestinali		Diarrea Dolore addominale Nausea Vomito	Disgeusia		
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi Aumento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina Aumento dei livelli di gamma-glutamilttransferasi Aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi			Ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash 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			Aumento dei livelli ematici di creatinina Aumento dei livelli ematici di urea Lesione renale acuta	Nefrite tubulo-interstiziale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Trombosi nella sede di infusione Flebite nella sede di infusione Piressia			

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei bambini si basa sui dati di sicurezza derivanti da 1 sperimentazione in cui 61 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni con cIAI hanno ricevuto Zavicefta. Nel complesso, il profilo di sicurezza in questi 61 bambini è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta affetta da cIAI.

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, ceftazidima, combinazioni, 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 β -lattamico delle β -lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima che è stabile all'idrolisi. Inibisce sia le β -lattamasi di classe A sia di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler e alcuni enzimi di classe D, incluse le β -lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le carbapenemasi KPC e OXA-48, e gli enzimi AmpC. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- β -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 β -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 i seguenti:

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

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

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 delle infezioni intra-addominali, delle infezioni del tratto urinario, della polmonite e delle 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 22 L e 18 L circa, in adulti sani in seguito alla somministrazione di dosi multiple di 2000 mg/500 mg 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 [¹⁴C]-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 50 mg a 2000 mg) per una singola somministrazione endovenosa. Non è stato osservato alcun accumulo rilevante di ceftazidima o avibactam in seguito a infusioni endovenose multiple di 2000 mg/500 mg 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 un'emivita terminale di avibactam più lenta, che può essere attribuito a una diminuzione della clearance renale correlata all'età.

Sesso e razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ceftazidima

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, 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 *safety pharmacology*, 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 1000 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 embrionico 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

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

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata fino a 24 ore a 2-8°C, seguita da un periodo di tempo fino a 12 ore a non più di 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

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.

Si devono usare tecniche asettiche standard per la preparazione e la somministrazione della soluzione.

1. Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
2. Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
3. Non inserire l'ago per rimuovere il gas finché la polvere non si è disciolta. Inserire l'ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino per ridurre la pressione interna.
4. Trasferire immediatamente l'intero contenuto (approssimativamente 12,0 mL) della soluzione risultante in una sacca per infusione. Si possono ottenere dosi ridotte trasferendo un volume appropriato della soluzione risultante in una sacca per infusione, in base al contenuto di ceftazidima e avibactam pari rispettivamente a 167,3 mg/mL e 41,8 mg/mL. Una dose di 1000 mg/250 mg o 750 mg/187,5 mg è ottenuta rispettivamente con 6,0 mL o 4,5 mL.

Nota: per preservare la sterilità del medicinale, è importante che l'ago per rimuovere il gas non venga inserito attraverso la chiusura del flaconcino prima che la polvere si sia disciolta.

I flaconcini contenenti la polvere di ceftazidima/avibactam devono essere ricostituiti con 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili e poi agitati finché il contenuto non si discioglie. Una sacca per infusione può contenere una qualsiasi delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL e destrosio 25 mg/mL (0,45% sodio cloruro e 2,5% destrosio) o soluzione di Ringer lattato. Si può usare una sacca per infusione da 100 mL per preparare l'infusione, in base al volume richiesto dal paziente. L'intervallo di tempo totale, a partire dalla ricostituzione iniziale fino al completamento della preparazione dell'infusione endovenosa, non deve superare i 30 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.

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

24 giugno 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE 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 RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Manufacturing 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 definiti 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 europeo dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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. ETICETTATURA

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

Contiene sodio carbonato. 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 RESI 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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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. Che 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. Che cos'è Zavicefta e a cosa serve

Che cos'è Zavicefta

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

- Cef tazidima 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 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

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.

Bambini e adolescenti

Zavicefta non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti, poiché non è noto se questo medicinale è sicuro in questi gruppi 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

La dose giornaliera massima raccomandata per questo medicinale contiene 444 mg di sodio (presente nel sale della compressa), equivalente al 22,2% dell'apporto giornaliero alimentare massimo di sodio raccomandato per gli adulti.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se le è stato consigliato di seguire una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come usare Zavicefta

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

Qual è la dose da usare

La dose raccomandata è un flaconcino (2 g di ceftazidima e 0,5 g di avibactam) ogni 8 ore.

È somministrato per infusione endovenosa 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 delle labbra, della faccia, della gola o della lingua, una grave eruzione sulla pelle o altre reazioni gravi sulla pelle, difficoltà a deglutire o a respirare. Questa reazione può essere pericolosa 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 riguardare 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 ittero (colorazione gialla della pelle e degli occhi).

Comune: (può riguardare 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 malessere (nausea) o stato di malessere (vomito)
- mal di stomaco
- diarrea
- aumento della quantità di alcuni enzimi prodotti dal fegato, rilevato tramite esami del sangue
- eruzione pruriginosa in rilievo sulla pelle (“orticaria”)
- prurito
- arrossamento, dolore o gonfiore nel punto in cui Zavicefta è stato somministrato in vena
- febbre

Non comune: (può riguardare 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” e “trombociti”), rilevata tramite esami del sangue
- formicolio o intorpidimento
- sapore sgradevole in bocca
- aumento del livello di alcuni tipi di sostanze presenti nel sangue (chiamate “creatinina” e “urea”). Queste sostanze indicano il funzionamento dei reni

Molto raro: (può riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- gonfiore di una porzione del rene che causa 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 sulla pelle o vesciche oppure desquamazione della pelle, probabilmente in associazione a febbre alta o dolori alle articolazioni (questi possono essere segni di malattie più gravi come 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 a livello delle labbra e intorno 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 utilizzi 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).

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

GlaxoSmithKline Manufacturing 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

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

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

France

Pfizer PFE France
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)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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 România 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 PFE Finland Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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.

Si deve seguire una tecnica asettica per preparare la soluzione per infusione. Il contenuto del flaconcino di Zavicefta deve essere ricostituito con 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili. Le istruzioni per la ricostituzione del flaconcino di Zavicefta sono riassunte qui di seguito:

Dosaggio di ceftazidima/avibactam (mg)	Volume di diluente da aggiungere (mL)	Concentrazione approssimativa di ceftazidima/avibactam (mg/mL)	Quantità da prelevare
2000/500	10	167,3/41,8	Volume totale

1. Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
2. Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
3. Non inserire l'ago per rimuovere il gas finché la polvere non si è disciolta. Inserire l'ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino per ridurre la pressione interna.
4. Trasferire immediatamente l'intero contenuto (approssimativamente 12,0 mL) della soluzione risultante in una sacca per infusione. Si possono ottenere dosi ridotte trasferendo un volume appropriato della soluzione risultante in una sacca per infusione, in base al contenuto di ceftazidima e avibactam pari rispettivamente a 167,3 mg/mL e 41,8 mg/mL. Una dose di 1000 mg/250 mg o 750 mg/187,5 mg è ottenuta rispettivamente con 6,0 mL o 4,5 mL.

Nota: per preservare la sterilità del medicinale, è importante che l'ago per rimuovere il gas non venga inserito attraverso la chiusura del flaconcino prima che la polvere si sia disciolta.

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita per ottenere la soluzione per infusione Zavicefta. Si può usare una sacca per infusione da 100 mL per preparare l'infusione, in base al volume richiesto del paziente. Diluenti per infusione appropriati sono: soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%), soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL e destrosio 25 mg/mL (0,45% sodio cloruro e 2,5% destrosio) o soluzione di Ringer lattato. La soluzione risultante deve essere somministrata nell'arco di 120 minuti.

Il tempo di ricostituzione è inferiore a 2 minuti. Mescolare delicatamente per ricostituire il medicinale e verificare che il contenuto si sia disciolto completamente. L'intervallo di tempo totale, a partire dalla ricostituzione iniziale fino al completamento della preparazione dell'infusione endovenosa, non deve superare i 30 minuti. I medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particolato prima della somministrazione.

La soluzione per infusione Zavicefta ha un colore giallo pallido e non contiene particelle.

Studi hanno mostrato che le soluzioni per infusione di Zavicefta sono stabili fino a 12 ore a temperatura ambiente. In alternativa sono stabili fino a 24 ore al massimo in caso di conservazione in frigorifero. Una volta tolto dal frigorifero e posto a temperatura ambiente, il medicinale diluito deve essere usato entro 12 ore. La stabilità totale in uso, a partire dalla ricostituzione fino alla somministrazione, non deve superare le 36 ore (24 ore a 2-8°C + 12 ore a temperatura ambiente).

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 il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

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

Ogni flaconcino è monouso.

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