



SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Zavicefta[®], 2 g/0,5 g, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: 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 (videti odeljak 6.6).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna bočica sadrži 6,44 mmol natrijuma (približno 148 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak bele do bledo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Zavicefta je indikovano za lečenje sledećih infekcija kod odraslih (videti odeljke 4.4 i 5.1):

- Komplikovane intraabdominalne infekcije (engl. *complicated intra-abdominal infection*, cIAI);
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta (engl. *complicated urinary tract infection*, cUTI), uključujući pijelonefritis;
- Bolnička pneumonija (engl. *hospital-acquired pneumonia*, HAP), uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji (engl. *ventilator associated pneumonia*, VAP).

Lek Zavicefta je indikovano i za lečenje infekcija izazvanih aerobnim Gram-negativnim mikroorganizmima kod odraslih pacijenata sa ograničenim terapijskim opcijama (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibiotika.



4.2. Doziranje i način primene

Primena leka Zavicefta za lečenje infekcija izazvanih aerobnim Gram-negativnim mikroorganizmima kod odraslih pacijenata sa ograničenim terapijskim opcijama se preporučuje tek nakon konsultacije sa infektologom i/ili kliničkim farmakologom (videti odeljak 4.4).

Doziranje

U Tabeli 1 date su preporučene intravenske doze kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina (engl. *creatinine clearance*, CrCL) ≥ 51 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Tabela 1 Preporučene intravenske doze kod pacijenata sa procenjenim CrCL ≥ 51 mL/min¹

Vrsta infekcije	Doza ceftazidima/avibaktama	Učestalost primene	Trajanje infuzije	Trajanje terapije
Komplikovane IAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	5–14 dana
Komplikovane UTI, uključujući pijelonefritis ³	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	5–10 dana ⁴
Bolnička pneumonija, uključujući VAP ³	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	7–14 dana
Infekcije izazvane aerobnim Gram-negativnim mikroorganizmima kod pacijenata sa ograničenim terapijskim opcijama ^{2,3}	2 g/0,5 g	Na svakih 8 sati	2 sata	Prema težini infekcije, vrsti patogena i kliničkom, odnosno bakteriološkom toku bolesti ⁵

¹ CrCL procenjen *Cockcroft-Gault*-ovom formulom.

² Lek se primenjuje u kombinaciji sa metronidazolom kada je potvrđena ili suspektna uloga anaerobnih patogena u infektivnom procesu.

³ Lek se primenjuje u kombinaciji sa antibiotikom koji deluje na Gram-pozitivne patogene kada je potvrđena ili suspektna njihova uloga u infektivnom procesu.

⁴ Ukupno trajanje terapije može da obuhvata intravensku primenu leka Zavicefta nakon koje sledi odgovarajuća oralna terapija.

⁵ Iskustvo u primeni leka Zavicefta u periodu dužem od 14 dana je veoma ograničeno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni CrCL ≥ 51 – ≤ 80 mL/min) (videti odeljak 5.2).

U Tabeli 2 date su preporuke za prilagođavanje doze kod pacijenata sa procenjenim CrCL ≤ 50 mL/min (videti odeljke 4.4 i 5.2).



Tabela 2 Preporučene intravenske doze kod pacijenata sa procenjenim CrCL ≤ 50 mL/min¹

Procenjeni CrCL (mL/min)	Režim doziranja ²	Učestalost primene	Trajanje infuzije
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	2 sata
6–15	0,75 g/0,1875 g	Na svakih 24 sata	2 sata
Završni stadijum bubrežne bolesti, uključujući hemodijalizu ³	0,75 g/0,1875 g	Na svakih 48 sati	2 sata

¹ CrCL procenjen *Cockcroft-Gault*-ovom formulom.

² Preporučeno doziranje zasniiva se na farmakokinetičkom modelovanju.

³ Cefprozid i avibaktam se uklanjaju hemodijalizom (videti odeljke 4.9 i 5.2). Danima kada pacijent ide na hemodijalizu, doza leka Zavicefta se primenjuje nakon završetka hemodijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina još uvek nisu utvrđene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 4.8, ali nije moguće dati preporuku za doziranje.

Način primene

Lek Zavicefta se primenjuje putem intravenske infuzije (zapremine 100 mL) tokom 120 minuta.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na bilo koji antibakterijski lek iz grupe cefalosporina.

Teška preosetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji lek iz grupe β -laktamskih antibiotika (npr. peniciline, monobaktame ili karbapeneme).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Moguće su ozbiljne, a ponekad i fatalne reakcije preosetljivosti (videti odeljke 4.3 i 4.8). U slučaju pojave reakcija preosetljivosti, neophodno je odmah prekinuti lečenje lekom Zavicefta i započeti urgentnu primenu odgovarajućih mera lečenja.

Pre početka lečenja, treba utvrditi da li pacijent ima istoriju reakcija preosetljivosti na cefprozid, na druge cefalosporine ili na bilo koji drugi lek iz grupe β -laktamskih antibiotika. Cefprozid/avibaktam treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u anamnezi imaju podatak o preosetljivosti na peniciline, monobaktame ili karbapeneme, koja nije bila teška.



Dijareja izazvana bakterijom *Clostridium difficile*

Dijareja izazvana bakterijom *Clostridium difficile* prijavljena je prilikom primene kombinacije ceftazidim/avibaktam, a težina je varirala od blage do opasne po život. Ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod pacijenata koji imaju dijareju tokom ili nakon primene leka Zavicefta (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije lekom Zavicefta i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Kod ovih pacijenata ne treba primenjivati lekove koji usporavaju peristaltiku.

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftazidim i avibaktam se eliminišu putem bubrega, pa je potrebno smanjenje doze prema stepenu oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Neurološke sekvele, uključujući tremor, mioklonus, nekonvulzivni *status epilepticus*, konvulzije, encefalopatiju i komu, prijavljene su u nekim slučajevima kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kada doza ceftazidima nije bila smanjena.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se pažljivo praćenje klirensa kreatinina. Kod nekih pacijenata klirens kreatinina procenjen na osnovu kreatinina u serumu, može brzo da se menja, naročito na početku lečenja infekcije.

Nefrotoksičnost

Istovremena primena velikih doza cefalosporina i nefrotoksičnih lekova, kao što su aminoglikozidi ili jaki diuretici (npr. furosemid), može dovesti do oštećenja funkcije bubrega.

Serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom (DAGT ili *Coombs* testom) i potencijalni rizik od hemolitičke anemije

Primena ceftazidima/avibaktama može dovesti do razvoja pozitivnog direktnog antiglobulinskog testa (DAGT ili *Coombs* testa), što može da ometa određivanje kompatibilnosti krvnih grupa i/ili da dovede do lekom indukovane imunske hemolitičke anemije (videti odeljak 4.8). Iako se serokonverzija dokazana direktnim antiglobulinskim testom javljala veoma često u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali lek Zavicefta (procenjena serokonverzija u studijama faze 3 kretala se u opsegu od 3,2% do 20,8% kod pacijenata sa negativnim *Coombs* testom na početku studije i na najmanje jednom kontrolnom testu), kod pacijenata koji su imali pozitivan DAGT nalaz tokom terapije, nije bilo dokaza o hemolizi. Ipak, ne može se isključiti mogućnost razvoja hemolitičke anemije koja je udružena sa primenom leka Zavicefta. Kod pacijenata kod kojih se javi anemija tokom ili nakon terapije lekom Zavicefta treba ispitati ovu mogućnost.

Ograničenja kliničkih podataka

Kliničke studije efikasnosti i bezbednosti leka Zavicefta sprovedene su kod pacijenata sa cIAI, cUTI i HAP (uključujući VAP).

Komplikovane intraabdominalne infekcije

U dve studije kod pacijenata sa cIAI, najčešća dijagnoza (oko 42%) bila je perforacija apendiksa ili periapendiksni apsces. Oko 87% pacijenata imalo je APACHE II skor ≤ 10 , a 4,0% je imalo bakterijemiju na početku studije. Smrtni ishod je zabeležen kod 2,1% pacijenta (18/857) koji su primali lek Zavicefta i metronidazol, odnosno kod 1,4% pacijenata (12/863) koji su primali meropenem.

U podgrupi koja je na početku studije imala CrCL od 30 do 50 mL/min, smrtni ishod je zabeležen kod 16,7% pacijenata (9/54) koji su primali lek Zavicefta i metronidazol, odnosno kod 6,8% pacijenata (4/59) koji su primali meropenem. Pacijenti sa CrCL od 30 do 50 mL/min primali su manju dozu leka Zavicefta od one koja je trenutno preporučena za pacijente iz ove podgrupe.



Komplikovane infekcije urinarnog trakta

U dve studije kod pacijenata sa cUTI, 381/1091 pacijent (34,9%) uključen je u studiju sa cUTI bez pijelonefritisa, dok je 710 pacijenata (65,1%) uključeno u studiju sa akutnim pijelonefritisom (populacija mMITT). Ukupno 81 pacijent sa cUTI (7,4%) imao je bakterijemiju na početku studije.

Bolnička pneumonija, uključujući pneumoniju kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji

U pojedinačnoj studiji kod pacijenata sa nozokomijalnom pneumonijom, 280/808 pacijenata (34,7%) imalo je VAP, a 40/808 pacijenata (5,0%) imalo je bakterijemiju na početku studije.

Pacijenti sa ograničenim terapijskim opcijama

Primena ceftazidima/avibaktama u terapiji infekcija izazvanih Gram-negativnim aerobnim patogenima, u slučaju ograničenih terapijskih mogućnosti, zasniva se na iskustvu primene samog ceftazidima, kao i na analizama farmakokinetičko-farmakodinamskog odnosa između ceftazidima i avibaktama (videti odeljak 5.1).

Spektar dejstva ceftazidima/avibaktama

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

Inhibitorski spektar avibaktama obuhvata mnoge enzime inaktivatore ceftazidima, uključujući β -laktamaze klase A i β -laktamaze klase C po Ambleru. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo- β -laktamaze), a takođe nema mogućnost inhibicije ni brojnih enzima klase D (videti odeljak 5.1).

Neosetljivi organizmi

Duža upotreba može da dovede do prekomernog rasta neosetljivih organizama (npr. enterokoka, gljivica), što može da zahteva prekid lečenja ili primenu drugih odgovarajućih mera.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

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 interferira sa enzimskim testovima za glukozuriju.


Ishrana sa kontrolisanim unosom natrijuma

Jedna bočica sadrži 6,44 mmol natrijuma (oko 148 mg), što odgovara vrednosti od 7,4% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma koji preporučuje SZO. Najveća dnevna doza ovog leka odgovara vrednosti od 22,2% maksimalnog dnevnog unosa natrijuma koji preporučuje SZO.

Ovo treba uzeti u obzir prilikom primene leka Zavicefta kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Avibaktam je supstrat za OAT1 i OAT3 transportere u *in vitro* uslovima, što može dovesti do aktivnog preuzimanja avibaktama iz krvotoka i tako uticati na njegovo izlučivanje. Probenecid (snažan inhibitor OAT transportera) inhibira ovo preuzimanje za 56% do 70% *in vitro*, i tako utiče na eliminaciju avibaktama. S obzirom da klinička studija interakcije avibaktama i probenecida nije sprovedena, ne preporučuje se istovremena primena ova dva leka.



Avibaktam ne pokazuje značajnu inhibiciju enzima citohrom P450 u *in vitro* uslovima. Avibaktam i ceftazidim ne pokazuju *in vitro* indukciju citohroma P450 u klinički relevantnim koncentracijama. Avibaktam i ceftazidim takođe nisu inhibitori glavnih renalnih ili hepatičkih 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

Istovremena primena velikih doza cefalosporina i nefrotoksičnih lekova, kao što su aminoglikozidi ili jaki diuretici (npr. furosemid), može negativno da utiče na funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).

Hloramfenikol je antagonist ceftazidima i drugih cefalosporina u *in vitro* uslovima. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, ali treba izbegavati ovu kombinaciju lekova zbog mogućeg antagonizma *in vivo*.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije ceftazidima na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj. Studije avibaktama na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost bez dokaza o teratogenim dejstvima (videti odeljak 5.3).

Ceftazidim/avibaktam kombinacija može se koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Nije poznato da li se avibaktam izlučuje u majčino mleko. Nije moguće isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija ceftazidimom/avibaktamom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Nije ispitivano dejstvo ceftazidima/avibaktama na plodnost kod ljudi. Iz studija ceftazidima na životinjama nema dostupnih podataka. Studije avibaktama na životinjama ne ukazuju na štetna dejstva na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon primene leka Zavicefta mogu se javiti neželjena dejstva (npr. vrtoglavica) koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U sedam kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3, lek Zavicefta je primenjivan kod 2024 odrasla pacijenta. Najčešće neželjene reakcije koje su se javile kod $\geq 5\%$ pacijenata na terapiji lekom Zavicefta bile su pozitivan direktan *Coombs*-ov test, mučnina i dijareja. Mučnina i dijareja bile su uglavnom blagog do umerenog intenziteta.



Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su samo za ceftazidim i/ili su identifikovane tokom faze 2 i faze 3 studija za lek Zavicefta. Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti i klasi sistema organa. Kategorije učestalosti obuhvataju neželjene reakcije i/ili potencijalno klinički značajna odstupanja vrednosti laboratorijskih parametara, a definišu se u skladu sa sledećim konvencijama:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Tabela 3 Učestalost neželjenih reakcija prema klasi sistema organa

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Kandidijaza (uključujući vulvovaginalnu kandidijazu i oralnu kandidijazu)	Kolitis izazvan bakterijom <i>Clostridium difficile</i> Pseudomembranozni kolitis		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Pozitivan direktni Coombs-ov test	Eozinofilija Trombocitoza Trombocitopenija	Neutropenija Leukopenija Limfocitoza		Agranulocitoza Hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema					Anafilaktička reakcija
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Vrtoglavica	Parestezija		
Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja Abdominalni bol Mučnina Povraćanje	Dizgeuzija		
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti alanin-aminotransferaze Povećane vrednosti aspartat-aminotransferaze			Žutica

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznata učestalost
		<p>Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi</p> <p>Povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze</p> <p>Povećane vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi</p>			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<p>Makulopapularni osip</p> <p>Urtikarija</p> <p>Pruritus</p>			<p>Toksična epidermalna nekroliza</p> <p><i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i></p> <p>Multiformni eritem</p> <p>Angioedem</p> <p>Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)</p>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			<p>Povećane vrednosti kreatinina u krvi</p> <p>Povećane vrednosti uree u krvi</p> <p>Akutno oštećenje bubrega</p>	Tubulointersticijalni nefritis	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		<p>Tromboza na mestu primene infuzije</p> <p>Flebitis na mestu primene infuzije</p> <p>Pireksija</p>			



Pedijatrijska populacija

Procena bezbednosti primene kod dece zasniva se na bezbednosnim podacima iz jednog ispitivanja leka Zavicefta kod 61 pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 3 godine do manje od 18 godina sa cIAI. Generalno, bezbednosni profil kod 61 pedijatrijskog pacijenta bio je sličan bezbednosnom profilu kod odraslih sa cIAI.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje ceftazidimom/avibaktamom može da dovede do neuroloških sekvela, uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu, uzrokovanih ceftazidimskom komponentom.

Koncentracije ceftazidima u serumu mogu da se smanje hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Tokom četvoročasovne hemodijalize eliminiše se 55% doze avibaktama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, ceftazidim, kombinacije

ATC šifra: J01DD52

Mehanizam dejstva

Ceftazidim inhibira sintezu peptidoglikanskog ćelijskog zida bakterije tako što se vezuje za penicilin-vezujuće proteine (engl. *penicillin binding proteins*, PBP), što dovodi do ćelijske lize i smrti bakterije. Avibaktam je nebetalaktamski inhibitor β -laktamaze koji deluje tako što formira kovalentnu vezu sa enzimom koja je otporna na hidrolizu. Inhibira β -laktamaze klase A i klase C po Ambleru, kao i neke enzime klase D, uključujući β -laktamaze širokog spektra (engl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), KPC i OXA-48 karbapenemaze i AmpC enzime. Avibaktam ne inhibira enzime klase B (metalo- β -laktamaze) i ne pokazuje svojstvo inhibicije brojnih enzima klase D.

Rezistencija

Mehanizmi bakterijske rezistencije na ceftazidim/avibaktam obuhvataju prisustvo mutiranih ili stečenih penicilin-vezujućih proteina, smanjenu propustljivost spoljašnje membrane za ceftazidim ili avibaktam, aktivni efluks bilo koje od dve komponente, kao i prisustvo enzima β -laktamaza koji su refraktorni na inhibiciju avibaktamom pa mogu da hidrolizuju ceftazidim.



Antibakterijska aktivnost u kombinaciji sa drugim antibioticima

U *in vitro* studijama primene ceftazidima/avibaktama sa metronidazolom, tobramicinom, levofloksacinom, vankomicinom, linezolidom, kolistinom i tigeciklinom nije pokazano ni sinergističko ni antagonističko dejstvo.

Granične vrednosti osetljivosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) za ceftazidim/avibaktam koje je ustanovio Evropski komitet za testiranje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) su sledeće:

Organizmi	Osetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Najbolji pokazatelj antimikrobne aktivnosti ceftazidima protiv određenih patogena je procenat vremena tokom doznog intervala kada je koncentracija slobodnog leka iznad minimalne inhibitorne koncentracije ceftazidima/avibaktama (%fT > MIC ceftazidima/avibaktama). PK-PD indeks za avibaktam predstavlja procenat vremena tokom doznog intervala kada je koncentracija slobodnog leka iznad granične koncentracije (%fT > C_T).

Klinička efikasnost protiv određenih patogena

U kliničkim studijama je dokazana efikasnost protiv sledećih patogena osetljivih 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 osetljivi 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*

In vitro podaci ukazuju na to da sledeće vrste nisu osetljive na ceftazidim/avibaktam.

- *Staphylococcus aureus* (meticilin osetljiv i meticilin rezistentan)
- Anaerobi
- *Enterococcus* vrste
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* vrste

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Zavicefta u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za terapiju intraabdominalnih infekcija, infekcija urinarnog trakta, pneumonije i infekcija izazvanih Gram-negativnim bakterijama (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Veživanje ceftazidima za proteine kod ljudi iznosi oko 10%, a avibaktama oko 8%. Volumen distribucije u stanju ravnoteže za ceftazidim iznosi oko 22 L, odnosno 18 L za avibaktam, kod zdravih odraslih osoba nakon primene višestrukih doza od 2000 mg/500 mg ceftazidima/avibaktama tokom dvočasovne infuzije na svakih 8 sati. I ceftazidim i avibaktam u jednakoj meri prolaze u bronhijalnu tečnost koja oblaže epitel kod ljudi, u koncentracijama koje iznose oko 30% koncentracije leka u plazmi. Profili zavisnosti koncentracije leka 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 leku 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 mleko.

Biotransformacija

Ceftazidim ne podleže metabolizmu. Nije ustanovljen ni metabolizam avibaktama u preparatima ljudske jetre (mikrozomi i hepatociti). Nepromenjeni avibaktam bio je glavna komponenta leka detektovana u humanoj plazmi i urinu nakon primene [¹⁴C]-obeležene avibaktama.



Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) ceftazidima i avibaktama iznosi oko 2 sata nakon intravenske primene. Ceftazidim se izlučuje nepromenjen urinom putem glomerularne filtracije. Oko 80–90% doze detektuje se u urinu tokom 24 sata. Avibaktam se izlučuje nepromenjen urinom, a renalni klirens od oko 158 mL/min ukazuje da je pored glomerularne filtracije prisutna i aktivna tubularna sekrecija. Oko 97% doze avibaktama detektuje se u urinu, 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 je linearna u opsegu ispitivanih doza (od 50 mg do 2000 mg) nakon pojedinačne intravenske primene. Nije uočena osetna akumulacija ceftazidima ili avibaktama nakon višestrukih intravenskih infuzija od 2000 mg/500 mg ceftazidima/avibaktama primenjivanih na svakih 8 sati tokom najviše 11 dana kod zdravih odraslih osoba sa očuvanom funkcijom bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija ceftazidima i avibaktama je smanjena kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Prosečno povećanje PIK avibaktama iznosi 3,8 puta kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 7 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blago do umereno oštećenje funkcije jetre nije uticalo na farmakokinetiku ceftazidima kod pojedinaca sa očuvanom funkcijom bubrega koji su primali 2 g intravenski na svakih 8 časova tokom 5 dana. Farmakokinetika ceftazidima kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije utvrđena. Farmakokinetika avibaktama kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre bilo kog stepena nije ispitivana.

S obzirom da ceftazidim i avibaktam ne podležu značajnom metabolizmu u jetri, ne očekuje se da će sistemski klirens bilo koje od aktivnih supstanci biti značajno promenjen usled oštećenja funkcije jetre.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Klirens ceftazidima je smanjen kod starijih pacijenata, pre svega usled smanjenja renalnog klirensa ceftazidima povezanog sa starošću. Srednje poluvreme eliminacije ceftazidima kretalo se u rasponu od 3,5 do 4 sata nakon intravenske bolus primene doze od 2 g na svakih 12 sati kod pacijenata od 80 godina ili starijih.

Nakon pojedinačne intravenske primene 500 mg avibaktama putem 30-minutne IV infuzije, terminalno poluvreme eliminacije avibaktama bilo je produženo kod starijih pacijenata, verovatno usled smanjenja renalnog klirensa povezanog sa starošću.

Pol i rasa

Pol i rasa nemaju značajan uticaj na farmakokinetiku ceftazidima/avibaktama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ceftazidim

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Nisu sprovedene studije karcinogenosti ceftazidima.



Avibaktam

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Nisu sprovedene studije karcinogenosti avibaktama.

Reproduktivna toksičnost

Dozno-zavisno smanjenje mase fetusa i odložena osifikacija uočeni su kod gravidnih ženki kunića koje su primale avibaktam u dozi od 300 i 1000 mg/kg/dan, verovatno usled toksičnosti kod majke. Nivo izloženosti u plazmi pri NOAEL vrednosti kod majke i fetusa (100 mg/kg/dan) ukazuje na umerenu do malu bezbednosnu marginu. Kod pacova nisu uočena neželjena dejstva na embriofetalni razvoj ili plodnost. Primena avibaktama tokom graviditeta i laktacije kod pacova nije imala uticaja na preživljavanje, rast ili razvoj mladunčadi. Međutim, uočena je povećana incidenca dilatacije bubrežne karlice i uretera kod manje od 10% mladunčadi pacova pri izloženostima kod majke koje su bile oko 1,5 ili više puta veće u odnosu na terapijske izloženosti kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat, bezvodni

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

Tri (3) godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Upotrebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

Pokazana je hemijska i fizička stabilnost leka u periodu do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, i nakon toga do 12 sati na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek nakon prvog otvaranja treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko rekonstitucija/razblaživanje nisu obavljani u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.



Za uslove čuvanja rekonstituisanog i razblaženog leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Bočica zapremine 20 mL izrađena od providnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, sa halobutil gumenim čepom i aluminijumskim prstenom sa „flip-off“ zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prašak treba rekonstituisati sa vodom za injekcije, i nakon toga dobijeni koncentrat treba odmah razblažiti pre upotrebe. Rekonstituisani rastvor je bleđožute boje i bez mehaničkih onečišćenja.

Treba koristiti standardne aseptične tehnike za pripremu i primenu rastvora.

1. Ubacite iglu šprica kroz zatvarač bočice i ubrizgajte 10 mL sterilne vode za injekcije.
2. Izvucite iglu i protresite bočicu da biste dobili bistar rastvor.
3. Nemojte ubacivati iglu za oslobađanje gasa sve dok se prašak ne rastvori. Ubacite iglu za oslobađanje gasa kroz zatvarač bočice kako bi se oslobodio unutrašnji pritisak.
4. Odmah prebacite kompletan sadržaj dobijenog rastvora (oko 12,0 mL) u kesu za infuziju. Manje doze mogu da se postignu prenosom odgovarajuće zapremine dobijenog rastvora u kesu za infuziju, u kome je sadržaj ceftazidima 167,3 mg/mL, odnosno avibaktama 41,8 mg/mL. Doza od 1000 mg/250 mg postiže se korišćenjem 6,0 mL dobijenog rastvora, a doza od 750 mg/187,5 mg korišćenjem 4,5 mL dobijenog rastvora.

Napomena: Da bi se sačuvala sterilnost proizvoda, važno je da se igla za oslobađanje gasa ne ubacuje kroz zatvarač bočice sve dok se prašak ne rastvori.

Bočice sa praškom ceftazidima/avibaktama treba rekonstituisati sa 10 mL sterilne vode za injekcije, nakon čega ih treba protresati dok se sadržaj ne rastvori. Kesa za infuziju može da sadrži: 9 mg/mL (0,9%) rastvor natrijum-hlorida za injekciju, 50 mg/mL (5%) rastvor dekstroze za injekciju, 4,5 mg/mL (0,45%) rastvor natrijum-hlorida za injekciju i 25 mg/mL (2,5%) rastvor dekstroze za injekciju ili Ringerov rastvor sa laktatom. Za pripremu infuzije može se koristiti kesa za infuziju od 100 mL, u skladu sa zapreminom koja je potrebna pacijentu. Ukupan vremenski interval od momenta početka rekonstitucije i završetka pripreme intravenske infuzije ne treba da bude duži od 30 minuta.

Bočica je namenjena isključivo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03995-18-001



9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

30.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.