

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zavicefta 2 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje ceftazidimum pentahydricum odpovídající ceftazidimum 2 g a avibactamum natricum odpovídající avibactamum 0,5 g.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku ceftazidimum 167,3 mg a avibactamum 41,8 mg (viz bod 6.6).

Pomocné látky se známým účinkem: jedna lahvička obsahuje 6,44 mmol sodíku (přibližně 148 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až žlutý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zavicefta je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce (cIAI)
- komplikované infekce močových cest (cUTI) včetně pyelonefritidy
- nozokomiální pneumonie (HAP) včetně ventilátorové pneumonie (pneumonie při použití umělé ventilace - VAP)

Přípravek Zavicefta je též indikován k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba respektovat oficiální doporučení o vhodném používání antibakteriálních látek.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se, aby byl přípravek Zavicefta používán k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi pouze po konzultaci s lékařem s dostatečnými zkušenostmi s vedením léčby infekčních onemocnění (viz bod 4.4).

## Dávkování

V Tabulce 1 jsou uvedeny doporučené dávky pro intravenózní podání u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl)  $\geq 51$  ml/min (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulka 1 Doporučené dávky k intravenóznímu podání pro pacienty s odhadovanou CrCl  $\geq 51$  ml/min<sup>1</sup>

Druh infekce	Dávka ceftazidimu/avibaktamu	Frekvence	Doba infuze	Délka léčby
Komplikované IAI <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-14 dnů
Komplikované UTI včetně pyelonefritidy <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	5-10 dnů <sup>4</sup>
Nozokomiální pneumonie včetně VAP <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	7-14 dnů
Infekce vyvolané gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Každých 8 hodin	2 hodiny	Podle závažnosti infekce, patogena(ů) a vývoje klinických a bakteriologických ukazatelů u pacienta <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce

<sup>2</sup> Pro použití v kombinaci s metronidazolem, pokud jsou známy anaerobní patogeny nebo existuje podezření na to, že se mohou podílet na průběhu infekčního onemocnění

<sup>3</sup> Má se použít v kombinaci s antibakteriální látkou účinnou proti grampozitivním patogenům, pokud jsou tyto patogeny známy nebo existuje podezření na to, že se podílejí na průběhu infekčního onemocnění

<sup>4</sup> Celková doba trvání antibakteriální léčby může zahrnovat intravenózní podávání přípravku Zavicefta a vhodnou následnou perorální léčbou

<sup>5</sup> Zkušenosti s použitím přípravku Zavicefta po dobu delší než 14 dnů jsou velmi omezené

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl  $\geq 51$  -  $\leq 80$  ml/min) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Tabulka 2 uvádí doporučené úpravy dávkování u pacientů s odhadovanou CrCl  $\leq 50$  ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

Tabulka 2 Doporučené intravenózní dávky u pacientů s odhadovanou CrCl  $\leq 50$  ml/min<sup>1</sup>

Odhadovaná CrCl (ml/min) <sup>2</sup>	Dávkový režim	Frekvence	Doba infuze
31-50	1 g/0,25 g	Každých 8 hodin	2 hodiny
16-30	0,75 g/0,1875 g	Každých 12 hodin	2 hodiny
6-15	0,75 g/0,1875 g	Každých 24 hodin	2 hodiny
ESRD včetně pacientů na hemodialýze <sup>3</sup>	0,75 g/0,1875 g	Každých 48 hodin	2 hodiny

<sup>1</sup> Odhadovaná CrCl za použití Cockcroft-Gaultova vzorce

<sup>2</sup> Doporučené dávky jsou odvozeny od farmakokinetického modelování

<sup>3</sup> Ceftazidim a avibaktam lze odstranit hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Dávka přípravku Zavicefta ve dnech hemodialýzy se má podat po dokončení hemodialýzy.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Přípravek Zavicefta se podává jako intravenózní infuze o objemu 100 ml po dobu 120 minut.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jakýkoli cefalosporin s antibakteriálním účinkem.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžká kožní reakce) na jakékoli jiné beta-laktamové antibiotikum (např. peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

Mohou se objevit závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.8). V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba přípravkem Zavicefta okamžitě přerušena a zahájí se adekvátní neodkladná opatření.

Před zahájením léčby se má zjistit, zda má pacient v anamnéze hypersenzitivní reakce na ceftazidim, jiné cefalosporiny nebo jiné typy beta-laktamových antibiotik. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů, kterým je podáván ceftazidim/avibaktam, pokud mají v anamnéze nezávažnou hypersenzitivitu na peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy.

#### Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile*

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile* byl hlášen u ceftazidimu/avibaktamu a může být mírné až život ohrožující intenzity. Z tohoto důvodu je důležité uvažovat o této diagnóze u pacientů s průjmem v průběhu podávání přípravku Zavicefta nebo po ukončení jeho podání (viz bod 4.8). V případě *Clostridium difficile* se má zvážit přerušování léčby a nasazení specifické léčby onemocnění způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Nemají se podávat přípravky, které inhibují střevní peristaltiku.

#### Porucha funkce ledvin

Ceftazidim a avibaktam jsou vylučovány ledvinami, a proto se má dávka snížit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Občas byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonie, nekonvulzivní status epilepticus, křeče, encefalopatii a kóma, pokud u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla snížena dávka ceftazidimu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivě sledovat odhadovanou clearance kreatininu, protože u některých pacientů, zejména v počátku léčby infekce, se může odhadovaná clearance sérového kreatininu rychle změnit.

### Nefrotoxicita

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin.

### Přímý antiglobulinový test sérokonverze (DAGT nebo Coombsův test) a potenciální riziko hemolytické anémie.

Použití cefazidimu/avibaktamu může vyvolat pozitivitu přímého antiglobulinového testu (DAGT nebo Coombsův test), což může interferovat s výsledky získanými z krve a/nebo může vyvolat polékovou imunologicky navozenou hemolytickou anémii (viz bod 4.8). Zatímco sérokonverze DAGT u pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byla v klinických studiích velmi častá (odhadovaná četnost sérokonverze podle positivity přímého Coombsova testu ve studiích fáze 3 byla 3,2 % až 20,8 % u pacientů s původně negativním výsledkem testu a nejméně jedním opakováním testu). Neexistoval žádný důkaz hemolýzy u pacientů, kteří vykazovali pozitivní DAGT v průběhu léčby. Nicméně možnost hemolytické anémie ve spojitosti s léčbou přípravkem Zavicefta nelze vyloučit. Pacienti s projevy anémie v průběhu léčby přípravkem Zavicefta nebo po ní mají být na možnost této komplikace vyšetřeni.

### Omezení klinických údajů

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Zavicefta byla potvrzena u cIAI, cUTI a HAP (včetně VAP).

#### *Komplikované intraabdominální infekce*

Ve dvou studiích s pacienty s cIAI byla nejčastější diagnózou (přibližně 42 %) perforace slepého střeva nebo periapendikální absces. Na počátku léčby mělo přibližně 87 % pacientů skóre podle škály APACHE II  $\leq 10$  a 4,0 % měla na vstupu bakteriemií. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Zavicefta a metronidazolem bylo 2,1 % úmrtí (18/857) a u pacientů léčených meropenemem 1,4 % úmrtí (12/863).

V podskupině se vstupní hodnotou CrCl 30 až 50 ml/min byl u pacientů s přípravkem Zavicefta a metronidazolem podíl úmrtí 16,7 % (9/54) a u pacientů s meropenemem 6,8 % (4/59). Pacientům s CrCl 30 až 50 ml/min byla podávána nižší dávka přípravku Zavicefta ve srovnání s dávkou, která je nyní doporučena v této podskupině pacientů.

#### *Komplikované infekce močových cest*

Ve dvou studiích s pacienty s cUTI bylo zařazeno 381/1091 (34,9 %) pacientů bez pyelonefritidy a 710 (65,1 %) pacientů s akutní pyelonefritidou (mMITT populace). Celkově mělo 81 pacientů s cUTI (7,4 %) bakteriemií na vstupu.

#### *Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie*

V jedné studii u pacientů s nozokomiální pneumonií mělo 280/808 (34,7 %) VAP a 40/808 (5,0 %) mělo při vstupu do studie bakteriemií.

#### *Pacienti s omezenými léčebnými možnostmi*

Použití cefazidimu/avibaktamu k léčbě pacientů infikovaných gramnegativními aerobními patogeny, kde jsou terapeutické možnosti omezené, je založeno na zkušenostech se samotným cefazidimem a na analýze farmakokineticko-farmakodynamických vztahů pro cefazidim/avibaktam (viz bod 5.1).

### Spektrum účinnosti ceftazidimu/avibaktamu

Ceftazidim není účinný nebo má malou účinnost proti většině grampozitivních a anaerobních mikroorganismů (viz body 4.2 a 5.1). Mají se použít další antibakteriální látky, pokud jsou tyto patogeny známy, resp. existuje podezření, že se podílejí na infekčním onemocnění.

Inhibiční spektrum avibaktamu zahrnuje mnoho enzymů, které inaktivují ceftazidim, včetně beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D (viz bod 5.1).

### Necitlivé mikroorganismy

Dlouhodobější používání může vést k nadměrnému pomnožení necitlivých mikroorganismů (např. enterokoky, plísňe), což může vyžadovat přerušování léčby nebo jiná vhodná opatření.

### Interference s laboratorními testy

Ceftazidim může interferovat s metodami založenými na redukci mědi (Benediktův test, Fehlingův test, Clinitest) k detekci glykosurie, a tak vést k falešně pozitivním výsledkům. Ceftazidim neinterferuje s enzymovými testy používanými k detekci glykosurie.

### Dieta s nízkým obsahem sodíku

Jedna injekční lahvička přípravku obsahuje 6,44 mmol sodíku (přibližně 148 mg), což odpovídá 7,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO. Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 22,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Nutno vzít v úvahu při podávání přípravku Zavicefta u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Avibaktam je v podmínkách *in vitro* substrátem pro transportéry OAT1 a OAT3, které mohou přispívat k aktivnímu příjmu avibaktamu z krve, a tedy ovlivnit jeho exkreci. Probenecid (účinný inhibitor OAT) inhibuje tento příjem v podmínkách *in vitro* o 56 až 70 % a z tohoto důvodu má potenciál měnit eliminaci avibaktamu. Protože nebyla provedena klinická studie interakce avibaktamu a probenecidu, souběžné podávání avibaktamu a probenecidu se nedoporučuje.

Avibaktam neprokázal *in vitro* žádnou významnou inhibici enzymů cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim nevykázaly v klinicky relevantních koncentracích v podmínkách *in vitro* žádnou indukci cytochromu P450. Avibaktam a ceftazidim neinhibují v klinicky relevantním rozsahu expozic hlavní renální nebo jaterní transportéry a z tohoto důvodu je potenciál interakce prostřednictvím tohoto mechanismu považován za nízký.

Klinické údaje prokázaly, že neexistuje interakce mezi ceftazidimem a avibaktamem a mezi ceftazidimem/avibaktamem a metronidazolem.

### *Další typy interakce*

Souběžná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo účinná diuretika (např. furosemid), může nežádoucím způsobem ovlivnit funkci ledvin (viz bod 4.4).

Chloramfenikol je v podmínkách *in vitro* antagonistou ceftazidimu a dalších cefalosporinů. Klinická relevance tohoto poznatku není známa, ale vzhledem k možnosti antagonismu v podmínkách *in vivo* se nemá tato kombinace léčivých přípravků používat.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Studie ceftazidimu u zvířat neukazuje na přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, vývoj v porodním období nebo po porodu. Studie s avibaktamem u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu bez teratogenních účinků (viz bod 5.3).

Ceftazidim/avibaktam se mají používat v průběhu těhotenství, pokud potenciální prospěch převáží nad možným rizikem.

### Kojení

Ceftazidim proniká v malém množství do mateřského mléka u člověka. Není známo, zda avibaktam proniká do mateřského mléka u člověka. Riziko pro novorozence/děti nelze vyloučit. Je třeba učinit rozhodnutí, zda v průběhu kojení pokračovat nebo přerušit/ukončit léčbu ceftazidimem/avibaktamem na základě zvážení prospěchu z kojení pro dítě, resp. prospěchu z léčby pro ženu.

### Fertilita

Účinky ceftazidimu/avibaktamu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Nejsou dostupné žádné údaje ze studií s ceftazidimem u zvířat. Studie avibaktamu na zvířatech neukazují na škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku Zavicefta se mohou objevit nežádoucí účinky (např. závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V sedmi klinických studiích fáze 2 a 3 byl přípravek Zavicefta podán 2024 dospělým pacientům. Nejčastějšími nežádoucími účinky vyskytujícími se u  $\geq 5\%$  pacientů, kterým byl podáván přípravek Zavicefta, byl pozitivní přímý Coombsův test, nauzea a průjem. Nauzea a průjem byly obvykle mírné nebo středně závažné.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného ceftazidimu a/nebo byly identifikovány v průběhu všech klinických studií fáze 2 a 3 s přípravkem Zavicefta. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a tříd orgánových systémů. Kategorie četností jsou odvozeny od nežádoucích účinků a/nebo potenciálně klinicky významných laboratorních odchylek a jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/100$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3 Četnost nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace		Kandidóza (včetně vulvovaginální kandidózy a orální kandidózy)	Kolitida způsobená Clostridium difficile Pseudomembranózní kolitida		
Poruchy krve a lymfatického systému	Pozitivní přímý Coombsův test	Eosinofilie Trombocytóza Trombocytopenie	Neutropenie Leukopenie Lymfocytóza		Agranulocytóza Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě	Parestezie		
Gastrointestinální poruchy		Průjem Bolest břicha Nauzea Zvracení	Dysgeuzie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená gama-glutamyltransferáza Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi			Ikterus

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Makulopapulární vyrážka Kopřivka Pruritus			Toxická epidermální nekrolýza  Stevens-Johnsonův syndrom  Erythema multiforme  Angioedém  Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšení hladiny kreatininu v krvi  Zvýšení hladiny urey v krvi  Akutní porucha ledvin	Tubulointersticiální nefritida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Trombózy v místě zavedení infuze  Flebitida v místě zavedení infuze  Pyrexie			

#### Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u dětí je založeno na údajích o bezpečnosti z 1 studie, ve které bylo 61 pediatrických pacientů ve věku od 3 let do méně než 18 let s cIAI léčeno přípravkem Zavicefta. Celkově byl bezpečnostní profil u těchto 61 dětí podobný profilu pozorovanému u dospělé populace s cIAI.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48



#### 4.9 Předávkování

Předávkování ceftazidimem/avibaktamem může vést k neurologickým následkům včetně encefalopatie, křečí a kómatu vzhledem k ceftazidimu.

Hladiny ceftazidimu v séru mohou být sníženy hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. V průběhu 4hodinové hemodialýzy bylo odstraněno 55 % dávky avibaktamu.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, ceftazidim, kombinace, ATC kód: J01DD52

##### Mechanismus účinku

Ceftazidim inhibuje syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterie po navázání na proteiny vázající penicilin (PBP), což vede k lýze a zániku bakteriální buňky. Avibaktam je nebetalaktamový, beta-laktamázní inhibitor, který účinkuje tak, že vytváří kovalentní aditivní produkt s enzymem, který je stabilní vůči hydrolýze. Inhibuje beta-laktamázy třídy A a C podle Amblerovy klasifikace a některé enzymy třídy D včetně beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL), KPC a OXA-48 karbapenemázy a enzymy AmpC. Avibaktam neinhibuje enzymy třídy B (metalo-beta-laktamázy) a není schopen inhibovat mnohé enzymy třídy D.

##### Rezistence

Mechanismy bakteriální rezistence, které by mohly potenciálně ovlivnit ceftazidim/avibaktam, zahrnují mutantní nebo získané PBPs, sníženou permeabilitu vnější membrány pro obě látky, aktivní eflux obou léčivých látek a beta-laktamázy odolné k inhibičnímu účinku avibaktamu a schopné hydrolyzovat ceftazidim.

##### Antibakteriální aktivita v kombinaci s jinými antibakteriálními látkami

Studie kombinací ceftazidimu/avibaktamu s metronidazolem, tobramycinem, levofloxacinem, vankomycinem, linezolidem, kolistinem a tigecyklinem v podmínkách *in vitro* neprokázaly synergii nebo antagonismus.

##### Hraniční hodnoty testování citlivosti

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) podle Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro ceftazidim/avibaktam jsou následující:

Mikroorganismy	Citlivý	Rezistentní
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		

##### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antimikrobiální aktivita ceftazidimu vůči specifickým patogenům ukázala nejlepší korelaci s podílem času koncentrace volné léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací ceftazidimu/avibaktamu v průběhu dávkového intervalu (%fT > MIC ceftazidimu/avibaktamu). Pro avibaktam je PK-PD index

podíl času koncentrace volné léčivé látky nad hraniční koncentrací v průběhu dávkového intervalu ( $\%fT > C_T$ ).

### Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti následujícím patogenům, které byly citlivé na ceftazidim/avibaktam v podmínkách *in vitro*.

#### **Komplikované intraabdominální infekce**

Gramnegativní mikroorganismy

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

#### **Komplikované infekce močových cest**

Gramnegativní mikroorganismy

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

#### **Nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové pneumonie**

Gramnegativní mikroorganismy

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

Nebyla stanovena klinická účinnost vůči následujícím patogenům, které jsou relevantní s ohledem na schválené indikace, ačkoli *in vitro* studie naznačují, že jsou citlivé na ceftazidim/avibaktam při absenci získaného mechanismu rezistence.

Gramnegativní mikroorganismy

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

*In vitro* údaje ukazují, že následující druhy nejsou citlivé na ceftazidim/avibaktam.

- *Staphylococcus aureus* (methicilin-citlivé i methicilin-rezistentní)
- Anaerobní mikroorganismy
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zavicefta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě intraabdominálních infekcí, infekcí močových cest, pneumonie a gramnegativních bakteriálních infekcí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribuce

Vazba ceftazidimu i avibaktamu na lidský protein je přibližně 10 %, resp. 8 %. Distribuční objemy v ustáleném stavu u zdravých dospělých po opakovaném podání 2000 mg/500 mg ceftazidimu/avibaktamu ve formě 2hodinové infuze každých 8 hodin jsou přibližně 22 l, resp. 18 l. Ceftazidim i avibaktam pronikají do tekutiny bronchiální epiteliální výstelky (ELF) ve stejném rozsahu v koncentraci odpovídající přibližně 30 % koncentrace v plazmě.

Průnik ceftazidimu intaktní hematoencefalickou bariérou je špatný. Při zánětu mozkových blan byly v cerebrospinální tekutině naměřeny koncentrace ceftazidimu 4 až 20 mg/l nebo i více. Průnik avibaktamu hematoencefalickou bariérou nebyl v klinických podmínkách studován; nicméně u králíků s meningitidou byly expozice CSF ceftazidimu a avibaktamu 43 %, resp. 38 % AUC v plazmě. Ceftazidim prostupuje snadno placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

### Biotransformace

Ceftazidim není metabolizován. Nebyl pozorován žádný metabolismus avibaktamu v preparátech lidských jater (mikrozomy a hepatocyty). Nezměněný avibaktam byl hlavní látkou nalezenou v lidské plazmě a moči po podání značeného [<sup>14</sup>C] avibaktamu.

### Eliminace

Terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) po intravenózním podání ceftazidimu a avibaktamu je přibližně 2 hodiny. Nezměněný ceftazidim je vylučován glomerulární filtrací do moči; přibližně 80-90 % dávky je v průběhu 24 hodin vyloučeno do moči. Nezměněný avibaktam je vylučován do moči a renální clearance je přibližně 158 ml/min, což předpokládá aktivní tubulární sekreci vedle glomerulární filtrace; přibližně 97 % dávky avibaktamu je vyloučeno do moči, 95 % do 12 hodin. Méně než 1 % ceftazidimu je vyloučeno žlučí a méně než 0,25 % avibaktamu je vyloučeno stolicí.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ceftazidimu a avibaktamu je po jednorázovém intravenózním podání dávky ve studovaném dávkovém rozmezí (50 mg až 2000 mg) přibližně lineární. Nebyla pozorována žádná kumulace ceftazidimu nebo avibaktamu po opakovaných intravenózních infuzích 2000 mg/500 mg ceftazidimu/avibaktamu podávaných každých 8 hodin až po dobu 11 dní zdravým dospělým jedincům s normální funkcí ledvin.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Eliminace ceftazidimu a avibaktamu je snížena u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin je průměrný nárůst AUC avibaktamu 3,8násobný, resp. 7násobný (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Lehká až středně těžká porucha funkce jater neměla žádný vliv na farmakokinetiku ceftazidimu u jedinců, kterým byly podávány 2 g intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dní za předpokladu, že pacient netrpěl poruchou funkce ledvin. Farmakokinetika ceftazidimu u pacientů s těžkou poruchou

funkce jater nebyla stanovena. Farmakokinetika avibaktamu u pacientů s různými stupni závažnosti poruchy funkce jater nebyla stanovena.

Protože se zdá, že ceftazidim a avibaktam nejsou významně metabolizovány v játrech, neočekává se, že by systémová clearance obou léčivých látek byla významně změněna v souvislosti s poruchou jater.

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Snížená clearance ceftazidimu byla pozorována u starších pacientů a byla primárně způsobena poklesem renální clearance ceftazidimu související s věkem. Průměrný poločas eliminace ceftazidimu byl v rozmezí od 3,5 do 4 hodin po podání intravenózní bolusové dávky 2 g každých 12 hodin starším pacientům ve věku 80 let nebo starším.

Po intravenózním podání jednotlivé dávky 500 mg avibaktamu v podobě 30minutové intravenózní infuze vykazovali starší pacienti delší terminální poločas eliminace avibaktamu, což může být důsledkem poklesu funkce ledvin v závislosti na věku.

#### *Pohlaví a rasa*

Farmakokinetika ceftazidimu/avibaktamu není významně ovlivněna pohlavím nebo rasou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Ceftazidim

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s ceftazidimem prováděny.

#### Avibaktam

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly s avibaktamem prováděny.

#### Reprodukční toxicita

U březích králíků, kterým byl podáván avibaktam v dávkách 300 a 1000 mg/kg/den, byla zjištěna nižší průměrná hmotnost plodu v závislosti na dávce a opožděná osifikace, potenciálně související s toxicitou pro samici. Úroveň expozice v plazmě u samice a plodu NOAEL (100 mg/kg/den) ukazují na střední až nízký bezpečnostní profil. U laboratorních potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na embryofetální vývoj a fertilitu. Po podání avibaktamu v průběhu březosti a laktace u laboratorních potkanů nedošlo k vlivu na přežití mláďat, jejich růst nebo vývoj, ačkoli došlo k nárůstu výskytu dilatace ledvinových pánviček a močovodů u méně než 10 % mláďat při expozici samic vyšších nebo stejných jako je přibližně 1,5násobek léčebné expozice u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Uhličitan sodný (bezvodý)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Prášek

3 roky

#### Po rekonstituci

Lahvička po rekonstituci se má použít okamžitě.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a následně na dobu 12 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Dvacetimililitrová skleněná injekční lahvička (třídy 1) uzavřená pryžovou halobutylovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Léčivý přípravek je dodáván v balení po 10 injekčních lahvičkách.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Prášek musí být rekonstituován vodou na injekci a výsledný koncentrát musí být okamžitě naředěn před dalším použitím. Rekonstituovaný roztok je světle žlutý a bez viditelných částic.

Při přípravě a podání roztoku se mají dodržovat standardní aseptické postupy.

1. Zaveďte jehlu stříkačky zátkou lahvičky a přidejte 10 ml sterilní vody na injekci.
2. Vytáhněte jehlu a protřepávejte injekční lahvičku, až vznikne čirý roztok.
3. Nezavádějte jehlu umožňující přístup vzduchu, dokud není přípravek rozpuštěn. Zaveďte jehlu umožňující přístup vzduchu zátkou injekční lahvičky a snižte tak vnitřní tlak.
4. Okamžitě přeneste veškerý obsah (přibližně 12,0 ml) připraveného roztoku do infuzního vaku. Snižování dávky lze dosáhnout přenesením odpovídajícího objemu připraveného roztoku do infuzního vaku za předpokladu, že obsah ceftazidimu, resp. avibaktamu je 167,3, resp. 41,8 mg/ml. Dávkám 1000 mg/250 mg, resp. 750 mg/187,5 mg odpovídá objem roztoku 6,0 ml, resp. 4,5 ml.

Poznámka: pro zachování sterility přípravku je důležité, aby se jehla umožňující přístup vzduchu nezaváděla zátkou lahvičky před úplným rozpuštěním přípravku.

Lahvička s práškem ceftazidimu/avibaktamu se má rekonstituovat s 10 ml sterilní vody na injekci. Lahvičku protřepávejte, dokud se obsah lahvičky zcela nerozpustí. Infuzní vak může obsahovat

kterýkoli z následujících přípravků: 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml), 0,45% injekční roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) a 2,5% injekční roztok glukózy (25 mg/ml) nebo Ringerův roztok s laktátem. Na základě objemových potřeb pacienta lze pro přípravu infuzního roztoku použít 100 ml infuzní vak. Celkový časový interval mezi zahájením rekonstituce a dokončením přípravy intravenózního infuzního roztoku nemá překročit 30 minut.

Injekční lahvička je určena pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Operations Support Group  
Ringaskiddy, County Cork  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/16/1109/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

24. června 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.  
zlikvidován v souladu s místními požadavky.