



Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Ai 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). Eccipienti 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)

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

Zavicefta è inoltre indicato per il trattamento di infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi 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).

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
Batteriemia associata, o che si sospetta sia associata, a una qualsiasi delle infezioni sopra	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	La durata del trattamento deve essere determinata in base della sede dell'infezione
Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate ^{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 ≥ 51 - ≤ 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).

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

Ipersensibilità a qualsiasi agente antibatterico cefalosporinico.

Ipersensibilità severa (ad es. reazione anafilattica, reazione cutanea severa) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico 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 sierconversione al DAGT in pazienti trattati con Zavicefta fosse frequente negli studi clinici (l'intervallo stimato di sierconversione 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 accesso peri-appendicolare. Circa l'87% dei pazienti aveva un punteggio APACHE II \leq 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'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS. La dose massima giornaliera di questo medicinale è equivalente al 22,2% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata 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 Cef tazidima 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 cef tazidima/avibactam, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità Gli effetti di cef tazidima/avibactam sulla fertilità negli esseri umani non sono stati studiati. Non ci sono dati disponibili provenienti da studi condotti su animali con cef tazidima. 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 cef tazidima 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 (la frequenza 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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
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 all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 state 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 > Cr).

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 dei 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 nel 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 una 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione o genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con ceftazidima.

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

Tossicità riproduttiva In coniglie gravide, trattate con avibactam alla dose di 300 e 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

6 agosto 2020

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

2000 mg/500 mg - Polvere per concentrato per soluzione per infusione uso endovenoso

Flaconcino (vetro) - 10 Flaconcini

Medicinale in classe H - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Prezzo al pubblico € 1.650,40

L'indicazione Batteriemia non è attualmente rimborsata dal SSN

