

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZAVİCEFTA 2 g/0.5 g İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon;

Seftazidim pentahidrat 2329,7mg (2000mg seftazidime eşdeğer)

Avibaktam sodyum 543,5mg (500mg avibaktama eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Steril sodyum karbonat (susuz) 232,9mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi için toz.  
Beyaz ila soluk sarı renkte toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ZAVİCEFTA yetişkinlerde aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

- Komplike intra-abdominal enfeksiyon (komplike İAE)
- Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu (komplike İYE)
- Ventilatör ile ilişkili pnömoni (ViP) dahil hastanede kazanılmış pnömoni (HKP)

ZAVİCEFTA ayrıca yetişkin hastalarda sınırlı tedavi seçenekleri olan aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZAVİCEFTA'nın, yalnızca enfeksiyöz hastalıkların tedavisi konusunda uygun deneyime sahip bir hekime danışıldıktan sonra sınırlı tedavi seçenekleri olan yetişkin hastalarda aerobik Gram-negatif organizmalardan kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1'de tahmini kreatinin klirensi (CrCL)  $\geq$  51 mL/dk. olan hastalar için önerilen intravenöz doz gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

**Tablo 1** Tahmini CrCL  $\geq$  51 mL/dk. olan hastalar için önerilen intravenöz doz<sup>1</sup>

| Enfeksiyon tipi   | Doz<br>seftazidim/avibaktam | Sıklık              | İnfüzyon<br>süresi | Tedavi süresi   |
|---|-----------------------------|---------------------|--------------------|---|
| Komplike IAI <sup>2,3</sup>   | 2 g/0,5 g                   | Her 8<br>saatte bir | 2 saat             | 5-14 gün  |
| Komplike İYF,<br>piyelonefrit dahil <sup>3</sup>  | 2 g/0,5 g                   | Her 8<br>saatte bir | 2 saat             | 5-10 gün <sup>4</sup>   |
| Hastanede kazanılmış<br>pnömoni, ViP dahil <sup>3</sup>   | 2 g/0,5 g                   | Her 8<br>saatte bir | 2 saat             | 7-14 gün  |
| Sınırlı tedavi<br>seçenekleri olan<br>hastalarda aerobik<br>Gram-negatif<br>organizmalardan<br>kaynaklı<br>enfeksiyonlar <sup>2,3</sup> | 2 g/0,5 g                   | Her 8<br>saatte bir | 2 saat             | Enfeksiyon şiddeti,<br>patojenler ve<br>hastanın klinik ve<br>bakteriyolojik<br>ilerlemesine göre<br>yönlendirilir <sup>5</sup> |

<sup>1</sup> CrCL, Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

<sup>2</sup> Anaerobik patojenlerin enfeksiyona katkıda bulunduğu biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa metronidazol ile kombinasyon halinde kullanılacaktır.

<sup>3</sup> Gram pozitif patojenlerin enfeksiyona katkıda bulunduğu biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa Gram pozitif patojenlere karşı aktif bir antibakteriyel ajan ile kombinasyon halinde kullanılacaktır.

<sup>4</sup> Gösterilen toplam süre, uygun oral tedaviyle takip edilen intravenöz ZAVİCEFTA uygulamasını içerebilir.

<sup>5</sup> ZAVİCEFTA'nın 14 günden uzun süre kullanımıyla deneyim çok sınırlıdır.

### Uygulama şekli:

ZAVİCEFTA, 100 mL'lik infüzyon hacminde 120 dakika boyunca intravenöz infüzyon ile uygulanır.

Uygulama öncesi tıbbi ürününün sulandırılması ve seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini CrCL  $\geq$  51-  $\leq$  80 mL/dk.) doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 2'de tahmini CrCL  $\leq$  50 mL/dk. olan hastalar için önerilen doz ayarlamaları gösterilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

**Tablo 2** Tahmini CrCL  $\leq$  50 mL/dk. olan hastalar için önerilen intravenöz dozlar<sup>1</sup>

| Tahmini CrCL (mL/dk.)  | Doz rejimi <sup>2</sup> | Sıklık            | İnfüzyon süresi |
|--|-------------------------|-------------------|-----------------|
| 31-50  | 1 g/0,25 g              | Her 8 saatte bir  | 2 saat          |
| 16-30  | 0,75 g/0,1875 g         | Her 12 saatte bir | 2 saat          |
| 6-15   | 0,75 g/0,1875 g         | Her 24 saatte bir | 2 saat          |
| Hemodiyaliz dahil son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) <sup>3</sup> | 0,75 g/0,1875 g         | Her 48 saatte bir | 2 saat          |

<sup>1</sup> CrCL, Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

<sup>2</sup> Doz tavsiyeleri farmakokinetik modellemeye dayalıdır.

<sup>3</sup> Seftazidim ve avibaktam hemodiyaliz ile atılır (bkz. Bölüm 4.9 ve 5.2). ZAVİCEFTA, hemodiyaliz günlerinde hemodiyaliz tamamlandıktan sonra dozlanmalıdır.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaş altı çocuklarda ve ergenlerde güvenilirlik ve etkililik henüz belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8'de açıklanmıştır ancak pozoloji hakkında bir öneride bulunulmamaktadır.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

ZAVİCEFTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir sefalosporin antibakteriyel ajanına karşı aşırı duyarlılık.

Herhangi bir beta-laktam antibakteriyel ajanına (örn. penisilinler, monobaktamlar veya karbapenemler) karşı ciddi aşırı duyarlılık (örn. anafilaktik reaksiyon, ciddi cilt reaksiyonu).

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Ciddi ve bazen ölümcül olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Aşırı duyarlılık reaksiyonları olması durumunda ZAVİCEFTA tedavisi derhal durdurulmalı ve uygun acil durum önlemleri başlatılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce hastanın seftazidime, diğer sefalosporinlere veya herhangi başka bir beta-laktam antibakteriyel ajan tipine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları öyküsüne sahip olup olmadığı belirlenmelidir. Penisilinlere, monobaktamlara veya karbapenemlere karşı şiddetli

olmayan aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalara seftazidim/avibaktam verilirken dikkat edilmelidir.

### Clostridium difficile ile ilişkili ishal

Seftazidim/avibaktam ile *Clostridium difficile* ile ilişkili ishal bildirilmiştir ve şiddeti hafif ile hayati tehdit eden düzeyler arasında değişebilir. Bu tanı ZAVİCEFTA uygulaması sırasında veya sonrasında ishal görülen hastalarda dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). ZAVİCEFTA tedavisinin kesilmesi ve *Clostridium difficile* için özel bir tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristalsisi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

### Böbrek yetmezliği

Seftazidim ve avibaktam böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle doz, böbrek yetmezliği derecesine göre düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun düşürülmemesi halinde seftazidim ile birlikte ara sıra titreme, miyoklonus, konvulsif olmayan status epileptikus, havale, ensefalopati ve koma dahil olmak üzere nörolojik sekeller bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tahmini kreatinin klirensinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Bazı hastalarda serum kreatinin düzeyinden tahmin edilen kreatinin klirensi, özellikle enfeksiyon tedavisinin ilk aşamalarında hızlı bir şekilde değişebilir.

### Nefrotoksisite

Yüksek dozda sefalosporin ile birlikte aminoglikozid veya güçlü diüretikler (örn. furosemid) gibi nefrotoksik tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanılması böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir.

### Direkt antiglobulin testi (DAGT veya Coombs testi) serokonversiyonu ve potansiyel hemolitik anemi riski

Seftazidim/avibaktam kullanımı, direkt antiglobulin testinin (DAGT veya Coombs testi) pozitif gelişmesine neden olabilir ve bu, kanın çapraz karıştırmasını etkileyebilir ve/veya ilaç tarafından indüklenen immün hemolitik anemiye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

ZAVİCEFTA alan hastalarda DAGT serokonversiyonu klinik çalışmalarda çok yaygın olsa da (Faz 3 çalışmalarında başlangıçta Coombs testi negatif olan ve en az bir takip testi yapılan hastalarda tahmini serokonversiyon aralığı negatif %3,2 ila %20,8 olmuştur), tedavide pozitif DAGT geliştirmiş hastalarda hemoliz kanıtı saptanmamıştır. Bununla birlikte, ZAVİCEFTA tedavisiyle ilişkili olarak hemolitik aneminin meydana gelme olasılığı göz ardı edilemez. ZAVİCEFTA tedavisi sırasında veya sonrasında anemi yaşayan hastalar bu olasılık açısından araştırılmalıdır.

### Klinik verilerin sınırlamaları

ZAVİCEFTA'nın klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları komplike İAE, komplike İYE ve HKP'de (ViP dahil) gerçekleştirilmiştir.

### *Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar*

Komplike İAE'si olan hastalarda gerçekleştirilen iki çalışmada en yaygın görülen tanı (yaklaşık %42) apendiks perforasyonu veya peri-apendiks absesi olmuştur. Hastaların yaklaşık %87'sinin APACHE II skorları  $\leq 10$  olmuş ve %4'ünde başlangıçta bakteremi saptanmıştır. ZAVİCEFTA ile metronidazol alan hastaların %2,1'inde (18/857) ve meropenem alan hastaların %1,4'ünde (12/863) ölüm meydana gelmiştir.

Başlangıç CrCL değeri 30 ila 50 mL/dk olan bir alt grupta ZAVİCEFTA ile metronidazol alan hastaların %16,7'sinde (9/54) ve meropenem alan hastaların %6,8'inde (4/59) ölüm meydana gelmiştir. CrCL değeri 30 ila 50 mL/dk olan hastalar, bu alt gruptaki hastalar için önerilenden daha düşük ZAVİCEFTA dozu almıştır.

### *Komplike idrar yolu enfeksiyonları*

Komplike İYE'si olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen iki çalışmada, 1091 hastadan piyelonefrit olmaksızın komplike İYE'si olan 381 (%34,9) hasta iken, akut piyelonefriti olan 710 (%65,1) hasta (mMITT popülasyonu) kaydedilmiştir. Toplam 81 komplike İYE hastasında (%7,4) ise başlangıç düzeyinde bakteremi vardır.

### *Ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni*

Nazokomiyal pnömoni olan hastalarda gerçekleştirilen çalışmada 280/808 (%34,7) hastada ViP saptanmış olup, 40/808 (%5,0) hasta başlangıç düzeyinde bakteremiktir.

### *Tedavi seçenekleri sınırlı olan hastalar*

Gram negatif aerobik patojenlerden kaynaklı enfeksiyonları olan sınırlı tedavi seçeneklerine sahip hastaları tedavi etmek için seftazidim/avibaktam kullanımı, tek başına seftazidim ile elde edilen deneyimlere ve seftazidim/avibaktam için farmakokinetik-farmakodinamik ilişki analizlerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

### Seftazidim/avibaktam aktivitesinin spektrumu

Seftazidim, Gram-pozitif organizmaların ve anaerobların büyük kısmına karşı çok az aktiviteye sahiptir veya hiç değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1). Bu patojenlerin enfeksiyona katkıda bulunduğu biliniyorsa veya bundan şüpheleniliyorsa ek antibakteriyel ajanlar kullanılmalıdır.

Avibaktamın inhibitör spektrumu, Ambler A sınıfı beta-laktamazlar ve C sınıfı beta-laktamazlar dahil olmak üzere seftazidimi etkisiz hale getiren birçok enzim içerir. Avibaktam, B sınıfı enzimleri (metallo-beta-laktamazlar) inhibe etmez ve D sınıfı enzimlerin birçoğunu inhibe edemez (bkz. Bölüm 5.1).

### Duyarlı olmayan organizmalar

Uzun süreli kullanım, tedavinin kesilmesini veya uygun tedbirlerin alınmasını gerektirebilen duyarlı olmayan organizmaların (örn. enterokok, mantar) aşırı çoğalmasıyla sonuçlanabilir.

### Laboratuvar testleri

Seftazidim, glikozürinin tespiti için kullanılan bakır indirgeme yöntemleri (Benedict, Fehling, Clinitest) ile etkileşime geçerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Seftazidim, glikozürü için enzime dayalı testleri etkilemez.

Bu tıbbi ürün her flakonda toplamda yaklaşık 145 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*In vitro* olarak avibaktam, kandan avibaktamın aktif olarak alınmasına katkıda bulunabilecek ve dolayısıyla vücuttan atılımını etkileyebilecek OAT1 ve OAT3 taşıyıcılarının substratıdır. Probenesid (güçlü bir OAT inhibitörü), bu alımı *in vitro* olarak %56 ila %70 oranında inhibe eder ve dolayısıyla avibaktamın eliminasyonunu değiştirme potansiyeline sahiptir. Avibaktam ve probenesidin klinik etkileşim çalışması yürütülmediğinden, avibaktamın probenesid ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Avibaktam, sitokrom P450 enzimleri üzerinde *in vitro* olarak anlamlı inhibisyon göstermemiştir. Avibaktam ve seftazidim, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda *in vitro* olarak sitokrom P450 indüksiyonu göstermemiştir. Avibaktam ve seftazidim klinik olarak anlamlı maruziyet aralığında temel böbrek veya karaciğer taşıyıcılarını inhibe etmez, dolayısıyla bu mekanizmalar arasındaki etkileşim potansiyelinin düşük olduğu kabul edilir.

Klinik veriler, seftazidim ile avibaktam arasında ve seftazidim/avibaktam ile metronidazol arasında bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

#### *Diğer etkileşim tipleri*

Yüksek dozda sefalosporin ile birlikte aminoglikozid veya güçlü diüretik (örn. furosemid) gibi nefrotoksik tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanılması böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kloramfenikol, seftazidim ve diğer sefalosporinlerle *in vitro* olarak antagonisttir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir; fakat *in vivo* olarak antagonizma olasılığı nedeniyle bu ilaç kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Mevcut değildir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

## **Gebelik dönemi**

Seftazidim ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, partürasyon veya postnatal gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Avibaktam ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, teratojenik etki kanıtı olmadan üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Seftazidim/avibaktam gebelikte yalnızca potansiyel faydanın potansiyel riski haklı gösterdiği durumlarda kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Seftazidim, az miktarda da olsa insan sütüne geçmektedir. Avibaktamın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin kadına faydası göz önüne alınarak, emzirmeye devam edilmemesine veya seftazidim/avibaktam tedavisinin kesilmesi/kaçınılmasına karar verilmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Seftazidim/avibaktamın insanlarda fertilite üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Seftazidim ile gerçekleştirilen hayvan çalışmalarından herhangi bir veri elde edilmemiştir. Avibaktam ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, fertilite açısından zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ZAVİCEFTA uygulamasını takiben araç ve makine kullanımı becerisini etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örn. baş dönmesi) meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Yedi farklı Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmada, 2024 yetişkin hasta ZAVİCEFTA ile tedavi edilmiştir. ZAVİCEFTA ile tedavi edilen hastaların  $\geq 5\%$ 'inde görülen en yaygın advers reaksiyonlar, direkt Coombs testi pozitifliği, bulantı ve ishal olmuştur. Bulantı ve ishal genellikle hafif veya orta şiddette olmuştur.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar tek başına seftazidim ile bildirilmiş ve/veya ZAVİCEFTA ile gerçekleştirilen Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları sırasında tanımlanmıştır. Advers reaksiyonlar sıklığa ve Sistem Organ Sınıfına göre sınıflandırılır. Sıklık kategorileri advers reaksiyonlardan ve/veya potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı laboratuvar anomalilerinden türetilir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın : Kandidiyaz (vulvovajinal kandidiyaz ve oral kandidiyaz dahil)

Yaygın olmayan : Clostridium difficile koliti, psödomembranoz kolit

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Pozitif Direkt Coombs testi  
Yaygın : Eozinofili, trombositoz, trombositopeni  
Yaygın olmayan : Nötropeni, lökopeni, lenfositoz  
Bilinmiyor : Agranülositoz, hemolitik anemi

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi  
Yaygın olmayan : Parestezi

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : İshal, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma  
Yaygın olmayan : Disguzi

**Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın : Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalik fosfataz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, kan laktat dehidrojenaz artışı  
Bilinmiyor : Sarılık

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın : Makülopapüler döküntü, ürtiker, pruritus  
Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforma, anjiyoödem, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS)

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan : Kan kreatinin artışı, kan üre artışı, akut böbrek hasarı  
Çok seyrek : Tubulointerstisyel nefrit

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın : İnfüzyon bölgesi trombozu, infüzyon bölgesi flebiti, pireksi

**Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda güvenlilik değerlendirmesi, komplike intra-abdominal enfeksiyonu olan 3 yaşından 18 yaşına kadar 61 çocuk hastanın Zavicefta aldığı bir çalışmanın güvenlilik verilerine dayanmaktadır. Genel olarak, bu 61 çocuktaki güvenlilik profili komplike intra-abdominal enfeksiyonu olan erişkin popülasyon ile benzerdir.

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).



## 4.9 Doz aşımı ve tedavi

Seftazidim/avibaktam ile doz aşımı, seftazidim bileşeni nedeniyle ensefalopati, konvülsiyon ve koma dahil olmak üzere nörolojik sekellere yol açabilir.

Seftazidimin serum seviyeleri hemodiyaliz veya periton diyalizi ile düşürülebilir. 4 saatlik hemodiyaliz süresi boyunca avibaktam dozunun %55'i vücuttan atılmıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, 3. nesil sefalosporinler  
ATC kodu: J01DD52

#### Etki mekanizması

Seftazidim, penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanmasını takiben bakteriyel peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakteriyel hücre lizisine ve ölümüne yol açar. Avibaktam, hidrolize karşı stabil bir enzim ile kovalent bağ oluşturarak etki eden bir beta-laktam, beta-laktamaz dışı inhibitördür. Ambler sınıf A ve sınıf C beta-laktamazlarını, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL), KPC ve OXA-48 karbapenemler dahil olmak üzere bazı sınıf D enzimlerini ve AmpC enzimlerini inhibe eder. Avibaktam, sınıf B enzimlerini (metallo-beta-laktamazlar) inhibe etmez ve sınıf D enzimlerin birçoğunu ise inhibe edemez.

#### Direnç

Seftazidim/avibaktamı potansiyel olarak etkileyebilecek bakteriyel direnç mekanizmaları, mutant veya kazanılmış PBP'leri, bileşenlerden birine karşı azalan dış membran geçirgenliğini, bileşenlerden birinin aktif dış atımını ve avibaktam ile inhibisyona karşı dayanıklı olan ve seftazidimi hidrolize edebilen beta-laktamaz enzimlerini içerir.

#### Diğer antibakteriyel ajanlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

Seftazidim/avibaktam ve metronidazol, tobramisin, levofloksasin, vankomisin, linezolid, kolistin ve tigesiklin ile gerçekleştirilen *in vitro* ilaç kombinasyonu çalışmalarında sinerji veya antagonizma gösterilmemiştir.

#### Duyarlılık testi kırılma noktaları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından seftazidim/avibaktam için belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) kırılma noktaları aşağıdaki gibidir:

| Organizmalar                  | Duyarlı | Dirençli |
|-------------------------------|---------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>     | ≤8 mg/L | >8 mg/L  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤8 mg/L | >8 mg/L  |

## Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Seftazidimin spesifik patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesinin en iyi korelasyonu doz aralığı boyunca seftazidim/avibaktam minimum inhibitör konsantrasyonu üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresi yüzdesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $\% fT > \text{seftazidim/avibaktam MİK'si}$ ). Avibaktam için PK-PD indeksi doz aralığı boyunca bir eşik konsantrasyonun üzerindeki serbest ilaç konsantrasyon süresi yüzdesidir ( $\% fT > C_T$ ).

## Spesifik patojenlere karşı klinik etkililik

*In vitro* olarak seftazidim/avibaktama duyarlı olan aşağıdaki patojenlere karşı klinik çalışmalarda etkililik gösterilmiştir.

### *Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar*

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

### *Komplike idrar yolu enfeksiyonları*

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

### *Ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni,*

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

*In vitro* çalışmalar kazanılmış direnç mekanizmasının yokluğunda seftazidim/avibaktama karşı duyarlı olacaklarını işaret etse de onaylı endikasyonlarla ilgili aşağıdaki patojenlere karşı klinik etkililik belirlenmemiştir.

Gram-negatif mikroorganizmalar

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

*In vitro* veriler aşağıdaki türlerin seftazidim/avibaktama karşı duyarlı olmadığını belirtmektedir.

- *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve metisiline dirençli)
- Anaeroblar
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim

Uygulanabilir değildir.

#### Dağılım

Hem seftazidim hem de avibaktamın insan proteinine bağlanma düzeyleri, sırasıyla yaklaşık olarak %10 ve %8'dir. Sağlıklı yetişkinlerde her 8 saatte bir 2 saat boyunca infüze edilen çoklu 2000 mg/500 mg seftazidim/avibaktam dozlarını takiben seftazidim ve avibaktamın kararlı durum dağılım hacimleri sırasıyla yaklaşık 22 L ve 18 L olmuştur. Hem seftazidim hem de avibaktam, plazmada bulunanların yaklaşık %30'unun konsantrasyonları ile aynı ölçüde insan bronşiyal epitelyal yüzey sıvısına (EYS) nüfuz eder. Konsantrasyon zaman profilleri EYS ve plazma için benzerdir.

Seftazidimin intakt kan-beyin bariyerine penetrasyonu zayıftır. CSF'de 4 ila 20 mg/L veya üzeri seftazidim konsantrasyonlarına meninksler iltihaplandığında ulaşılır. Avibaktamın kan beyin bariyerine penetrasyonu klinik olarak araştırılmamıştır; ancak meninksleri iltihaplanan tavşanlarda seftazidim ve avibaktamın CSF maruziyetleri plazma EAA'nın sırasıyla %43'ü ve %38'i olmuştur. Seftazidim plasentayı kolayca geçer ve anne sütüne de geçer.

#### Biyotransformasyon

Seftazidim metabolize edilmez. İnsan karaciğer preparatlarında (mikrozomlar ve hepatositler) avibaktam metabolizması gözlemlenmemiştir. Değişmemiş avibaktam, [<sup>14</sup>C]-avibaktam ile dozlamayı takiben insan plazmasındaki ve idrarındaki başlıca ilaçla ilgili bileşendir.

#### Eliminasyon

Hem seftazidim hem de avibaktamın terminal yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) intravenöz uygulamadan sonra yaklaşık 2 saattir. Seftazidim glomerular filtrasyon yoluyla idrarla değişmeden atılır; dozun yaklaşık %80-90'ı 24 saat içinde idrarda geri kazanılır. Avibaktam idrara yaklaşık 158 mL/dk'lık bir renal klirens ile değişmeden geçer ve bu durum glomerular filtrasyona ek olarak aktif tubular sekresyonu işaret eder. Avibaktam dozunun yaklaşık %97'si idrarda geri kazanılır, %95'i 12 saat içinde geri kazanılır. Seftazidimin %1'inden azı safradan atılır ve avibaktamın %0,25'inden azı feçeste atılır.

### Doğrusallık/doğrusallık olmayan durum

Hem seftazidim hem de avibaktamın farmakokinetik özellikleri tek bir intravenöz uygulama için incelenen doz aralığı (50 mg ila 2000 mg) boyunca yaklaşık olarak doğrusaldır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllülerde 11 güne kadar her 8 saatte bir uygulanan çoklu intravenöz 2000 mg/500 mg seftazidim/avibaktam infüzyonlarını takiben anlamlı bir seftazidim veya avibaktam birikimi gözlemlenmemiştir.

### Özel popülasyonlar

#### *Böbrek yetmezliği*

Seftazidim ve avibaktamın eliminasyonu orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda düşmüştür. Avibaktamın EAA değerindeki ortalama artışlar orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde 3,8 kat ve 7 kat olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

#### *Karaciğer yetmezliği*

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olmaması şartıyla hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği, 5 gün boyunca her 8 saatte bir intravenöz yoldan 2 g seftazidim uygulanan bireylerde seftazidimin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda seftazidimin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir. Herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda avibaktamın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Seftazidim ve avibaktamın hepatik metabolizmayı kayda değer şekilde etkilemediği görüldüğü için her iki etkin maddenin de sistemik klirensinin, karaciğer yetmezliğinden kayda değer oranda etkilenmesi beklenmemektedir.

#### *Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş)*

Öncelikli olarak seftazidimin renal klirensindeki yaşla ilişkili azalma nedeniyle yaşlı hastalarda seftazidim klirensinin azaldığı gözlemlenmiştir. Seftazidimin ortalama yarılanma ömrü 80 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda her 12 saatte bir 2 g intravenöz bolus dozlamasını takiben 3,5 ila 4 saat arasında değişmiştir.

30 dakikalık IV infüzyonu olarak 500 mg avibaktamın tek bir intravenöz uygulamasını takiben, renal klirensteki yaşla ilişkili azalmaya bağlı olabilecek şekilde yaşlılarda avibaktamın terminal yarılanma ömrü daha yavaştır.

#### *Cinsiyet ve ırk*

Seftazidim/avibaktamın farmakokinetik özellikleri cinsiyet veya ırktan anlamlı şekilde etkilenmez.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### Seftazidim

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi veya genotoksosite için yürütülen geleneksel çalışmaların analizine göre insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Seftazidim ile karsinogenesis çalışması yapılmamıştır.

## Avibaktam

Klinik olmayan veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya genotoksosite için yürütülen geleneksel çalışmaların analizine göre insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymaktadır. Avibaktam ile karsinogenisite çalışması yapılmamıştır.

## Üreme toksisitesi

300 ve 1000 mg/kg/gün düzeyinde avibaktam uygulanan gebe tavşanlarda, potansiyel olarak maternal toksisiteye bağlı dozla ilişkili daha düşük ortalama fetal ağırlık ve geciken osifikasyon saptanmıştır. Maternal ve fetal NOAEL (100 mg/kg/gün) düzeyinde plazma maruziyeti orta ile düşük güvenlilik marjlarını işaret eder.

Sıçanlarda embriyofetal gelişim veya fertilité üzerinde herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda gebelik ve emzirme süresince avibaktam uygulamasını takiben yavrunun sağkalımı, büyümesi veya gelişimi üzerinde herhangi bir etki olmamıştır, ancak insan terapötik maruziyetlerinin yaklaşık 1,5 katna eşit veya daha yüksek maternal maruziyetlerde sıçan yavrularının %10'undan azında renal pelvis ve üreterde dilasyon insidansında artış olmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Steril sodyum karbonat (susuz)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

#### Kuru toz

36 ay.

#### Sulandırma sonrasında

Sulandırılmış flakon hemen kullanılmalıdır.

#### Seyreltme sonrasında

Seyreltme, 8 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu oluşturacak şekilde sodyum klorür 9 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, dekstroz 50 mg/ml enjeksiyonluk çözelti veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile hazırlandığında 2-8°C'de 12 saate kadar ve ardından oda sıcaklığında 4 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

Seyreltme, >8 mg/ml ila 40 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu oluşturacak şekilde sodyum klorür 9 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, dekstroz 50 mg/ml enjeksiyonluk çözelti veya Laktatlı Ringer çözeltisi ile hazırlandığında oda sıcaklığında 4 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi ortaya konmuştur.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma ve seyreltme işlemleri kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirilmediği takdirde müstahzar hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmaz ise kullanım saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve kullanıcı bunları aşmamalıdır.

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için, orijinal ambalajı içinde saklayınız.

Sulandırılmış ve seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kauçuk (halobütil) tıpa ve geçme kapaklı alüminyum conta ile kapatılmış 20 mL cam flakon (Tip 1). 1 kutuda 10 flakon bulunmaktadır.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Toz, enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı ve ardından elde edilen konsantr kullanımdan hemen önce seyreltilmelidir. Sulandırılan çözelti soluk sarı renkli olup partikül içermez.

Çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için standart aseptik teknikler kullanılmalıdır.

1. Enjektör iğnesini flakonun kapağından geçirin ve 10 mL steril enjeksiyonluk su enjekte edin.
2. İğneyi çıkarın ve berrak bir çözelti elde etmek için flaconu çalkalayın.
3. Ürün çözünene gaz boşaltma iğnesini sokmayın. İçerideki basıncı boşaltmak için flakon kapağından gaz boşaltma iğnesi geçirin.
4. Kalan çözeltinin tümünü (yaklaşık 12,0 mL) hemen bir infüzyon torbasına aktarın. Sırasıyla 167,3 mg/mL ve 41,8 mg/mL'lik seftazidim ve avibaktam içeriği baz alınarak, elde edilmiş çözeltinin uygun hacminde bir infüzyon torbasına aktarılması ile azaltılmış dozlar elde edilebilir. 6,0 mL veya 4,5 mL bölüntülerle 1000 mg/250 mg veya 750 mg/187,5 mg'lik bir doz elde edilir.

Not: Ürünün sterilitesini korumak için gaz boşaltma iğnesinin ürün çözünmeden önce flakon kapağından geçirilmemesi önemlidir.

Seftazidim/avibaktam tozu flakonları, 10 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı ve ardından içerik çözünene kadar çalkalanmalıdır. İnfüzyon torbası şunları içerebilir: 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti, 50 mg/mL (%5) dekstroz enjeksiyonluk çözelti, 4,5 mg/mL sodyum klorür ve 25 mg/mL dekstroz enjeksiyonluk çözelti (%0,45 sodyum klorür ve %2,5 dekstroz) veya Laktatlı Ringer çözeltisi. Hastanın hacim ihtiyacına göre infüzyonu hazırlamak için 100 mL'lik infüzyon torbası kullanılabilir. Sulandırma başlangıcıyla intravenöz infüzyonun hazırlanışının tamamlanması arasındaki toplam süre 30 dakikayı aşmamalıdır.

Her flakon tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106  
Şişli / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2019/536

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**