

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavicefta 2 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene ceftazidima pentaidrato equivalente a 2 g di ceftazidima e avibactam sodico equivalente a 0,5 g di avibactam.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 167,3 mg di ceftazidima e 41,8 mg di avibactam (vedere paragrafo 6.6).

### Eccipiente con effetti noti:

Zavicefta contiene approssimativamente 146 mg di sodio per flaconcino.

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 negli adulti e nei pazienti pediatrici dalla nascita per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- infezione intra-addominale complicata (*Complicated intra-abdominal infection – cIAI*)
- infezione complicata del tratto urinario (*Complicated urinary tract infection – cUTI*), inclusa pielonefrite
- polmonite acquisita in ospedale (*Hospital-acquired pneumonia – HAP*), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (*Ventilator associated pneumonia – VAP*)

Trattamento di pazienti adulti 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 negli adulti e nei pazienti pediatrici dalla nascita 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 negli adulti e nei pazienti pediatrici dalla nascita con limitate opzioni terapeutiche solo dopo aver consultato un medico con un'adeguata esperienza nel trattamento delle malattie infettive (vedere paragrafo 4.4).

## Posologia

### Dosaggio negli adulti con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min

La Tabella 1 indica la dose raccomandata per via endovenosa per gli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 1: Dose raccomandata per gli adulti con stima della CrCL > 50 mL/min<sup>1</sup>

Tipo di infezione	Dose di ceftazidima/avibactam	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
<i>Infezione intra-addominale complicata (cIAI)</i> <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5 - 14 giorni
<i>Infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite</i> <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Ogni 8 ore	2 ore	5 - 10 giorni <sup>4</sup>
<i>Polmonite acquisita in ospedale (HAP)/ Polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)</i> <sup>3</sup>	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 indicate	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 <sup>2,3</sup>	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 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

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

<sup>3</sup> 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.

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

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

### Dosaggio nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

La Tabella 2 indica la dose raccomandata per via endovenosa per i pazienti pediatrici con stima della clearance della creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella 2: Dose raccomandata nei pazienti pediatrici da 3 mesi di età con stima della CrCL<sup>1</sup> > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Tipo di infezione	Gruppo di età <sup>8</sup>	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>7</sup>	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
<i>Infezione intra-addominale complicata (cIAI)</i> <sup>2,3</sup>	Da 6 mesi a < 18 anni	<b>50 mg/kg/12,5 mg/kg fino a un massimo di 2 g/0,5 g</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Infezione intra-addominale complicata (cIAI):</i> 5 - 14 giorni
			OPPURE	Ogni 8 ore	
<i>Infezione complicata del tratto urinario (cUTI), inclusa pielonefrite</i> <sup>3</sup>	Da 3 mesi a < 6 mesi <sup>6</sup>	<b>40 mg/kg/10 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Infezione complicata del tratto urinario (cUTI)</i> <sup>4</sup> : 5 - 14 giorni
OPPURE					<i>Polmonite acquisita in ospedale (HAP)/ Polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP):</i> 7 - 14 giorni
<i>Polmonite acquisita in ospedale (HAP)/ Polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)</i> <sup>3</sup>					LTO: Stabilità sulla base della gravità dell'infezione, al(agli) agente(i) patogeno(i) e al miglioramento delle condizioni del paziente accertato tramite esami clinici e batteriologici <sup>5</sup>
OPPURE					
Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate (LTO) <sup>2,3</sup>					

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula Bedside Schwartz.

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> La durata totale del trattamento riportata può includere la somministrazione di Zavicefta per via

endovenosa seguita da un'adeguata terapia orale.

<sup>5</sup> Vi è un'esperienza molto limitata sull'uso di Zavicefta per più di 14 giorni.

<sup>6</sup> Vi è un'esperienza limitata sull'uso di Zavicefta in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e < 6 mesi (vedere paragrafo 5.2).

<sup>7</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

<sup>8</sup> I pazienti pediatriche studiati dai 3 ai 12 mesi di età erano a termine ( $\geq 37$  settimane di gestazione).

Tabella 3: Dose raccomandata per i pazienti pediatriche di età inferiore a 3 mesi<sup>9</sup>

Tipo di infezione	Gruppo di età		Dose di ceftazidima/avibactam <sup>5</sup>	Frequenza	Tempo di infusione	Durata del trattamento
<i>Infezione intra-addominale complicata</i> (cIAI) <sup>1,2</sup>	Neonati a termine e lattanti	Da > 28 giorni a < 3 mesi	<b>30 mg/kg/7,5 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Infezione intra-addominale complicata</i> (cIAI): 5 – 14 giorni
		Dalla nascita a $\leq 28$ giorni	<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>			
OPPURE	Neonati pretermine e lattanti <sup>6</sup>	Da > 44 settimane a < 53 settimane PMA <sup>7</sup>	<b>30 mg/kg/7,5 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore	<i>Infezione complicata del tratto urinario</i> (cUTI) <sup>3</sup> : 5 – 14 giorni
<i>Infezione complicata del tratto urinario</i> (cUTI), inclusa pielonefrite <sup>2</sup>		Da 31 a $\leq 44$ settimane PMA <sup>7</sup>	<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>			
OPPURE		Da 26 a < 31 settimane PMA <sup>7,8</sup>	<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>	Ogni 12 ore	2 ore	<i>Polmonite acquisita in ospedale</i> (HAP)/ <i>Polmonite associata a ventilazione meccanica</i> (VAP): 7 – 14 giorni  LTO: Stabilita sulla base della gravità dell'infezione, al(agli) agente(i) patogeno(i) e al miglioramento delle condizioni del paziente accertato tramite esami clinici e batteriologici <sup>4</sup>
<i>Polmonite acquisita in ospedale</i> (HAP)/ <i>Polmonite associata a ventilazione meccanica</i> (VAP) <sup>2</sup>						
OPPURE						
<i>Infezioni causate da microrganismi Gram-negativi aerobi in pazienti con opzioni terapeutiche limitate</i> (LTO) <sup>1,2</sup>						

<sup>1</sup> Da usare in associazione con metronidazolo quando è nota o sospetta la presenza di microrganismi patogeni anaerobi che stiano contribuendo al processo infettivo.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> La durata totale del trattamento riportata può includere la somministrazione di Zavicefta per via endovenosa seguita da un'adeguata terapia orale.

<sup>4</sup> Vi è un'esperienza molto limitata circa l'uso di Zavicefta per più di 14 giorni.

<sup>5</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione nel rapporto fisso di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

<sup>6</sup> Pretermine definito come gestazione < 37 settimane.

<sup>7</sup> Età postmestruale.

<sup>8</sup> Per i pazienti di età compresa tra 26 e < 31 settimane PMA, le raccomandazioni sulla dose sono basate esclusivamente su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2).

<sup>9</sup> Pazienti con creatinina sierica pari o inferiore al limite superiore della norma per l'età.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

La Tabella 4 mostra gli aggiustamenti della dose raccomandati negli adulti con stima della CrCL  $\leq 50$  mL/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Dosaggio negli adulti con CrCL $\leq 50$ mL/min*

Tabella 4: Dose raccomandata per gli adulti con stima della CrCL<sup>1</sup>  $\leq 50$  mL/min

Gruppo di età	Stima della CrCL (mL/min)	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,4</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Adulti	31 - 50	1 g/0,25 g	Ogni 8 ore	2 ore
	16 - 30	0,75 g/0,1875 g	Ogni 12 ore	
	6 - 15		Ogni 24 ore	
	Nefropatia allo stadio terminale, compresi pazienti in emodialisi <sup>3</sup>		Ogni 48 ore	

<sup>1</sup> La CrCL è stata stimata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

Le Tabelle 5 e 6 indicano gli aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti pediatrici con stima della CrCL  $\leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> secondo i diversi gruppi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Dosaggio nei pazienti pediatrici di età $\geq 2$ anni con CrCL $\leq 50$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabella 5: Dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni con stima della CrCL<sup>1</sup>  $\leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Gruppo di età	Stima della CrCL (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,4</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Pazienti pediatrici di età da 2 anni a < 18 anni	31 - 50	<b>25 mg/kg/6,25 mg/kg</b> <b>fino a un massimo di</b> <b>1 g/0,25 g</b>	Ogni 8 ore	2 ore
	16 - 30	<b>18,75 mg/kg/4,7 mg/kg</b> <b>fino a un massimo di</b> <b>0,75 g/0,1875 g</b>	Ogni 12 ore	
	6 - 15		Ogni 24 ore	
	Nefropatia allo stadio terminale, compresi pazienti in emodialisi <sup>3</sup>		Ogni 48 ore	

<sup>1</sup> Stima della CrCL calcolata utilizzando la formula Bedside Schwartz

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2)

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

*Dosaggio nei pazienti pediatrici di età compresa fra 3 mesi e < 2 anni con CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

Tabella 6: Dose raccomandata per i pazienti pediatrici di età compresa fra 3 mesi e < 2 anni con stima della CrCL<sup>1</sup> ≤ 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Gruppo di età <sup>4</sup>	Stima della CrCL (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose di ceftazidima/avibactam <sup>2,3</sup>	Frequenza	Tempo di infusione
Da 6 mesi a < 2 anni	Da 31 a 50	<b>25 mg/kg/6,25 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	2 ore
Da 3 a < 6 mesi		<b>20 mg/kg/5 mg/kg</b>	Ogni 8 ore	
Da 6 mesi a < 2 anni	Da 16 a 30	<b>18,75 mg/kg/4,7 mg/kg</b>	Ogni 12 ore	
Da 3 a < 6 mesi		<b>15 mg/kg/3,75 mg/kg</b>	Ogni 12 ore	

<sup>1</sup> Calcolata utilizzando la formula Bedside Schwartz.

<sup>2</sup> Le raccomandazioni sulla dose sono basate su modelli farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidima/avibactam è una associazione fissa nel rapporto di 4:1 e le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima (vedere paragrafo 6.6).

<sup>4</sup> I pazienti pediatrici studiati dai 3 ai 12 mesi di età erano a termine (≥ 37 settimane di gestazione).

Le informazioni a disposizione non sono sufficienti per raccomandare un regime di dosaggio per

i pazienti pediatrici dai 3 mesi a < 2 anni di età con CrCL < 16 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Per i pazienti pediatrici dalla nascita ai 3 mesi di età con segni di compromissione renale, non ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un regime posologico.

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Zavicefta deve essere somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 120 minuti in un volume di infusione appropriato (vedere paragrafo 6.6).

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.

Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità che sono progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico allergico acuto che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8).

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.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (TEN), la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere rischiose per la vita o fatali, sono state segnalate con frequenza non nota in associazione al trattamento con ceftazidima (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per rilevare eventuali reazioni cutanee.

Qualora dovessero comparire segni e sintomi indicativi di queste reazioni, il trattamento con Zavicefta

deve essere sospeso immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

Se in seguito all'uso di ceftazidima il paziente ha sviluppato una reazione grave come SJS, TEN, DRESS o AGEP, il trattamento con Zavicefta, non deve essere mai più ripreso in questo paziente.

#### Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Durante il trattamento con ceftazidima/avibactam stati riportati casi di diarrea associata a *Clostridioides difficile*, di gravità da lieve a pericolosa per la vita. 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 *Clostridioides difficile*. Non si devono somministrare medicinali che inibiscono la peristalsi.

#### Compromissione renale

Ceftazidima e avibactam vengono eliminati attraverso i reni, pertanto, la dose deve essere ridotta in base all'entità della compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Sono state riportate occasionalmente complicanze neurologiche, inclusi tremore, mioclono, stato epilettico non convulsivo, convulsioni, encefalopatia e coma, in associazione all'impiego di ceftazidima quando la dose non è stata ridotta nei pazienti con compromissione renale.

Nei pazienti con compromissione renale, si consiglia di monitorare attentamente la stima della clearance della creatinina. In alcuni pazienti, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento dell'infezione, la clearance della creatinina stimata in base al livello di creatinina sierica può cambiare rapidamente.

#### Nefrotossicità

Il trattamento concomitante con alte dosi di cefalosporine e medicinali nefrotossici, come aminoglicosidi o potenti diuretici (ad es. furosemide) può avere un effetto negativo sulla funzionalità renale.

#### Sieroconversione al test diretto dell'antiglobulina (DAGT o test di Coombs) e potenziale rischio di anemia emolitica

L'uso di ceftazidima/avibactam può causare la positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT o test di Coombs), che può interferire con i test di compatibilità del sangue e/o può provocare l'insorgenza di anemia emolitica immunitaria indotta da farmaci (vedere paragrafo 4.8). Benché la sieroconversione al DAGT in pazienti trattati con Zavicefta fosse frequente negli studi clinici (l'intervallo stimato di sieroconversione attraverso gli studi di Fase 3 è stato tra il 3,2% e il 20,8% nei pazienti con un test di Coombs negativo al basale e almeno un test di follow-up), non sono emerse evidenze di emolisi nei soggetti che hanno sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di un'anemia emolitica durante il trattamento con Zavicefta. I pazienti che manifestano anemia durante o dopo il trattamento con Zavicefta devono essere sottoposti a indagini per valutare questa possibilità.

#### Limitazioni dei dati clinici

Studi clinici di efficacia e sicurezza di Zavicefta sono stati condotti soltanto in *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI), *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI) e *Polmonite acquisita in ospedale* (HAP) (inclusa *Polmonite associata a ventilazione meccanica* — VAP).

#### *Infezioni intra-addominali complicate negli adulti*

In due studi in pazienti con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI), la diagnosi più comune (circa il 42 %) era la perforazione appendicolare o ascesso peri-appendicolare. Circa l'87% dei pazienti aveva un punteggio APACHE II  $\leq 10$  e il 4 % 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 negli adulti*

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

#### *Polmonite acquisita in ospedale (inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica) negli adulti*

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

Questo medicinale contiene approssimativamente 146 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 7,3% dell'assunzione massima giornaliera (RDI) raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

La dose massima giornaliera di questo medicinale è equivalente al 22% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS. Zavicefta è considerato a elevato contenuto di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si somministra Zavicefta a pazienti che seguono un regime dietetico a contenuto controllato di sodio.

Zavicefta può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione in relazione al sodio totale, proveniente da tutte le fonti, che verrà somministrato al paziente.

### Popolazione pediatrica

Esiste un potenziale rischio di sovradosaggio, in particolare per i pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 12 mesi di età. Si deve prestare attenzione nel calcolare il volume di somministrazione della dose (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

*In vitro*, avibactam è un substrato dei trasportatori OAT1 e OAT3 che possono contribuire all'assorbimento attivo di avibactam dal compartimento ematico e, pertanto, influenzare la sua escrezione. Probenecid (un potente inibitore di OAT) inibisce questo assorbimento del 56-70% *in vitro* e, pertanto, ha il potenziale di alterare l'eliminazione di avibactam. Poiché non è stato condotto uno studio di interazione clinica su avibactam e probenecid, la co-somministrazione di avibactam e probenecid non è raccomandata.

Avibactam non ha evidenziato un'inibizione significativa degli enzimi del citocromo P450 *in vitro*. Avibactam e ceftazidima non hanno mostrato alcuna induzione del citocromo P450 *in vitro* a concentrazioni clinicamente rilevanti. Avibactam e ceftazidima non inibiscono i principali trasportatori renali o epatici nel range di esposizione clinicamente rilevante, pertanto il potenziale di interazione attraverso questi meccanismi è considerato essere basso.

Dati clinici hanno dimostrato l'assenza di interazione tra ceftazidima e avibactam, nonché tra ceftazidima/avibactame metronidazolo.

### *Altri tipi di interazione*

Il trattamento concomitante con alte dosi di cefalosporine e medicinali nefrotossici, come aminoglicosidi o potenti diuretici (ad es. furosemide) può avere un effetto negativo sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Cloramfenicolo è un antagonista *in vitro* di ceftazidima e di altre cefalosporine. La rilevanza clinica di questa scoperta non è nota, ma a causa della possibilità di antagonismo *in vivo* si deve evitare questa combinazione di medicinali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Gli studi sugli animali con ceftazidima non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Gli studi sugli animali con avibactam hanno mostrato una tossicità riproduttiva, senza evidenze di effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

La combinazione ceftazidima/avibactam deve essere usata durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio è superiore al possibile rischio.

### Allattamento

Ceftazidima è escreta nel latte materno in piccole quantità. Non è noto se avibactam sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ceftazidima/avibactam, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il

beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Gli effetti di ceftazidima/avibactam sulla fertilità negli esseri umani non sono stati studiati. Non ci sono dati disponibili provenienti da studi condotti su animali con ceftazidima. Studi condotti su animali con avibactam non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In seguito alla somministrazione di Zavicefta possono comparire effetti indesiderati (ad es. capogiri) che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In sette studi clinici di Fase 2 e Fase 3, 2024 adulti sono stati trattati con Zavicefta. Le reazioni avverse più comuni verificatesi nel  $\geq 5\%$  dei soggetti trattati con Zavicefta sono state positività al test diretto di Coombs, nausea e diarrea. Nausea e diarrea erano solitamente di entità lieve o moderata.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con ceftazidima in monoterapia e/o osservate durante la Fase 2 e la Fase 3 sull'impiego di Zavicefta. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza e alla classe per sistemi e organi. Le categorie relative alla frequenza sono ricavate da reazioni avverse e/o anomalie di laboratorio potenzialmente significative dal punto di vista clinico, e sono definite secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Molto raro ( $< 1/10\ 000$ )

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

Tabella 7: Frequenza delle reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni ed infestazioni		Candidiasi (incluse candidiasi vulvovaginale e candidiasi del cavo orale)	Colite da Clostridioides difficile Colite pseudomembranosa		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Test di Coombs diretto positivo	Eosinofilia Piastrinosi Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosi		Agranulocitosi Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	Parestesia		
Patologie					Sindrome di

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
cardiache					Kounis <sup>a,*</sup>
Patologie gastrointestinali		Diarrea Dolore addominale Nausea Vomito	Disgeusia		
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata Lattato deidrogenasi ematica aumentata			Itterizia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea maculo-papulare Orticaria Prurito			Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)*
Patologie renali e urinarie			Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata	Nefrite tubulo-interstiziale	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
			Lesione traumatica renale acuta		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Trombosi in sede di infusione  Flebite in sede di infusione  Piressia			

\* Effetto indesiderato identificato successivamente all'immissione in commercio

\*Sindrome coronarica acuta associata a una reazione allergica.

### Popolazione pediatrica

#### *Dalla nascita a meno di 3 mesi di età*

Nei neonati e nei lattanti di età inferiore a 3 mesi, la valutazione della sicurezza si basa sui dati di sicurezza ottenuti da una sperimentazione clinica in cui 46 pazienti (dalla nascita a meno di 3 mesi di età) hanno ricevuto Zavicefta. Complessivamente, le reazioni avverse segnalate in questi 46 pazienti pediatrici sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza noto di Zavicefta nelle popolazioni più anziane (ovvero, pazienti pediatrici a partire da 3 mesi di età e adulti).

#### *Età pari o superiore a 3 mesi*

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi si basa sui dati di sicurezza derivanti da due sperimentazioni in cui 61 pazienti (di età compresa tra 3 anni e meno di 18 anni) con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI) e 67 pazienti con *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI) (di età compresa tra 3 mesi e meno di 18 anni) hanno ricevuto Zavicefta. Complessivamente, il profilo di sicurezza in questi 128 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta affetta da *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI) e *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI).

### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <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, altri antibatterici beta-lattamici, cefalosporine di terza generazione, 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  $\beta$ -lattamico delle  $\beta$ -lattamasi che agisce formando un addotto covalente con l'enzima che è stabile all'idrolisi. Inibisce sia le  $\beta$ -lattamasi di classe A sia di classe C secondo il sistema di classificazione di Ambler e alcuni enzimi di classe D, incluse le  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (ESBL), le carbapenemasi KPC e OXA-48, e gli enzimi AmpC. Avibactam non inibisce gli enzimi di classe B (metallo- $\beta$ -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  $\beta$ -lattamasi che sono refrattari all'inibizione da avibactam e in grado di idrolizzare ceftazidima.

#### Attività antibatterica in combinazione con altri agenti antibatterici

Né sinergia né antagonismo sono stati dimostrati negli studi *in vitro* di combinazione di farmaci con ceftazidima/avibactam e metronidazolo, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina e tigeciclina.

#### Breakpoint dei test di sensibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC) stabilita dal Comitato Europeo sui Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST) per ceftazidima/avibactam sono consultabili sul sito web di seguito riportato:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

È stato mostrato che l'attività antimicrobica di ceftazidima contro specifici microrganismi patogeni è correlata alla percentuale di tempo in cui la concentrazione di medicinale in forma libera è superiore alla concentrazione minima inibente di ceftazidima/avibactam all'interno dell'intervallo di dose ( $\%fT > MIC$  di ceftazidima/avibactam). Per avibactam l'indice PK-PD corrisponde alla percentuale di tempo in cui la concentrazione di medicinale in forma libera è superiore a una concentrazione soglia all'interno dell'intervallo di dose ( $\%fT > C_T$ ).

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia contro i seguenti patogeni che erano sensibili a ceftazidima/avibactam *in vitro*.

### **Infezioni intra-addominali complicate**

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Infezioni complicate del tratto urinario**

Microrganismi Gram-negativi:

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

### **Polmonite acquisita in ospedale inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica**

Microrganismi Gram-negativi:

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

L'efficacia clinica non è stata stabilita contro i seguenti microrganismi patogeni che sono rilevanti per le indicazioni approvate, sebbene studi *in vitro* suggeriscono che questi sarebbero sensibili a ceftazidima/avibactam in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.

Microrganismi Gram-negativi:

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

In base a dati *in-vitro*, le seguenti specie non sono sensibili a ceftazidima/avibactam:

- *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibile e meticillino-resistente)
- Anaerobi
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

### Popolazione pediatrica

*Dalla nascita a meno di 3 mesi di età*

In pazienti con infezioni sospette o confermate dovute a patogeni Gram-negativi, Zavicefta è stato valutato in uno studio clinico di Fase 2a, in 2 parti (Parte A e Parte B), in aperto, non randomizzato, condotto in pazienti pediatriche dalla nascita fino a meno di 3 mesi di età. La Parte A ha utilizzato una dose singola per valutare il profilo farmacocinetico (PK) (obiettivo primario) e valutare la sicurezza e la tollerabilità (obiettivo secondario) di ceftazidima/avibactam. La Parte B ha utilizzato dosi multiple per valutare la sicurezza e la tollerabilità (obiettivo primario), mentre il profilo PK e l'efficacia costituivano l'obiettivo secondario. L'efficacia era solo un obiettivo (*endpoint*) descrittivo. Nella

Parte B, i tassi di guarigione clinica o di miglioramento clinico sono stati dell'81,0% (17/21) al TOC (ITT) e del 75,0% (12/16) al TOC (ITT modificato). Il tasso di eradicazione microbiologica o presunta eradicazione al TOC (micro-ITT) è stato dell'80% (8/10).

#### *Età pari o superiore a 3 mesi*

Zavicefta è stato valutato in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni in due studi clinici comparativi di Fase 2 in singolo cieco, randomizzati, uno su pazienti con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI) e uno su pazienti con *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI). L'obiettivo primario di ogni studio era valutare la sicurezza e la tollerabilità di ceftazidima-avibactam (+/- metronidazolo). Gli obiettivi secondari includevano la valutazione della farmacocinetica e dell'efficacia; l'efficacia era un endpoint descrittivo in entrambi gli studi. Il tasso di guarigione clinica al TOC (*Test of Cure*) (ITT) è stato del 91,8% (56/61) per Zavicefta rispetto al 95,5% (21/22) per meropenem nei pazienti pediatriche con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI). Il tasso di eradicazione microbiologica al TOC (micro-ITT) è stato del 79,6% (43/54) per Zavicefta rispetto al 60,9% (14/23) per cefepime nei pazienti pediatriche con *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI).

## **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 17 L e 22 L circa, in adulti sani in seguito alla somministrazione di dosi multiple di 2 g/0,5 g di ceftazidima/avibactam infuse per 2 ore ogni 8 ore. Sia ceftazidima sia avibactam penetrano nella stessa misura nel liquido di rivestimento dell'epitelio bronchiale umano (ELF) con concentrazioni intorno al 30% di quelle plasmatiche. I profili concentrazione-tempo sono simili per ELF e plasma.

La penetrazione di ceftazidima nella barriera ematoencefalica intatta è scarsa. Concentrazioni di Ceftazidima da 4 a 20 mg/L o superiori sono raggiunte nel liquido encefalico quando le meningi sono infiammate. La penetrazione di avibactam nella barriera ematoencefalica non è stata studiata clinicamente; tuttavia, in conigli con meningi infiammate, le esposizioni di ceftazidima e avibactam nell'liquido encefalico erano pari rispettivamente al 43% e al 38% dell'AUC plasmatica. Ceftazidima attraversa rapidamente la placenta ed è escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

Ceftazidima non viene metabolizzata. Non è stato osservato alcun metabolismo di avibactam in preparazioni di tessuto epatico umano (microsomi ed epatociti). Avibactam in forma inalterata è risultato il principale componente correlato al farmaco nel plasma e nell'urina umani in seguito alla somministrazione di [<sup>14</sup>C]-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 nell'intervallo di dosi studiato (da 0,5 g a 2 g per ceftazidima e da 0,05 g a 2 g per avibactam) per una singola

somministrazione endovenosa. Non è stato osservato alcun accumulo rilevante di ceftazidima o avibactam in seguito a infusioni endovenose multiple di 2 g/0,5 g 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.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di ceftazidima e avibactam è stata valutata in pazienti pediatrici di età da 3 mesi a < 18 anni con infezioni sospette o confermate a seguito di una singola dose di ceftazidima 50 mg/kg e avibactam 12,5 mg/kg per pazienti di peso < 40 kg o Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 grammi e avibactam 0,5 grammi) per pazienti di peso ≥ 40 kg. Le concentrazioni plasmatiche di ceftazidima e avibactam erano simili in tutte e quattro le coorti di età nello studio (da 3 mesi a < 2 anni, da 2 a < 6 anni, da 6 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni). I valori di AUC<sub>0-t</sub> e C<sub>max</sub> di ceftazidima e avibactam nelle due coorti di età maggiore (pazienti pediatrici da 6 a < 18 anni), che avevano un campionamento farmacocinetico più ampio, erano simili a quelli osservati in soggetti adulti sani con funzionalità renale normale che avevano ricevuto Zavicefta 2 g/0,5 g. I dati di questo studio e dei due studi pediatrici di Fase 2 in pazienti con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI) e *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI) sono stati raggruppati con i dati farmacocinetici degli adulti (da Fase 1 a Fase 3) per aggiornare il modello farmacocinetico della popolazione, che è stato utilizzato per condurre simulazioni per valutare il raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici. I risultati di queste simulazioni hanno dimostrato che i regimi posologici raccomandati per i pazienti pediatrici con *Infezione intra-addominale complicata* (cIAI), *Infezione complicata del tratto urinario* (cUTI) e *Polmonite acquisita in ospedale* (HAP)/ *Polmonite associata a ventilazione meccanica* (VAP), inclusi gli aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale, danno luogo a valori di esposizione sistemica e di raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici simili a quelli negli adulti alla dose approvata di Zavicefta di 2 g/0,5 g somministrata per 2 ore, ogni 8 ore.

Esiste un'esperienza limitata sull'uso di ceftazidima più avibactam nei gruppi pediatrici da 3 mesi a < 6 mesi. I regimi posologici raccomandati si basano su simulazioni condotte utilizzando i modelli farmacocinetici della popolazione finali. Le simulazioni hanno dimostrato che i regimi

posologici raccomandati comportano esposizioni paragonabili ad altri gruppi di età con raggiungimento degli obiettivi farmacocinetici/farmacodinamici > 90%. Sulla base dei dati degli studi clinici pediatrici completati, ai regimi posologici raccomandati, non sono state riscontrate evidenze di sovra o sottoesposizione nei soggetti di età compresa tra 3 mesi e < 6 mesi.

Inoltre, esistono dati molto limitati in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 2 anni con funzionalità renale compromessa ( $CrCL \leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), senza dati di severa compromissione renale emersi dagli studi clinici pediatrici completati. Sono stati utilizzati modelli farmacocinetici di popolazione per ceftazidima e avibactam al fine di condurre simulazioni per pazienti con funzionalità renale compromessa.

In 45 pazienti pediatrici dalla nascita fino a meno di 3 mesi di età con infezioni sospette o confermate è stata valutata la farmacocinetica di ceftazidima e avibactam, a seguito di dosi singole e multiple di ceftazidima 20 mg/kg e avibactam 5 mg/kg per pazienti dalla nascita fino a 28 giorni (inclusi i neonati pretermine) o ceftazidima 30 mg/kg e avibactam 7,5 mg/kg per i pazienti da un mese a meno di 3 mesi. Le concentrazioni plasmatiche di ceftazidima e avibactam sono risultate simili in tutte le coorti di età. I dati di questo studio sono stati utilizzati per aggiornare il precedente modello PK della popolazione ed eseguire simulazioni per valutare il raggiungimento degli obiettivi PK/PD. Queste simulazioni hanno dimostrato che i regimi posologici raccomandati per i neonati a termine (Età Gestazionale [EG]  $\geq 37$  settimane) e pretermine (EG da 26 settimane a < 31 settimane e EG da 31 settimane a < 37 settimane) e per i neonati di età compresa tra 28 giorni e < 3 mesi, determinano esposizioni sistemiche e valori di raggiungimento dell'obiettivo PK/PD simili a quelli degli adulti alla dose approvata di Zavicefta di 2 g/0,5 g somministrata nell'arco di 2 ore, ogni 8 ore. Dagli studi clinici pediatrici completati non sono disponibili dati sui neonati pretermine di EG inferiore a 31 settimane e, in questa fascia di età, le raccomandazioni posologiche si basano esclusivamente su modelli farmacocinetici.

#### *Sesso ed etnia*

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

### **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 1 000 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 embrio-fetale 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**

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

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

##### *Sacche per infusione*

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima 8 mg/mL), la stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima da > 8 mg/mL a 40 mg/mL), la stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 4 ore a non più di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a quelli sopra descritti.

##### *Siringhe per infusione*

Se la soluzione endovenosa viene preparata con i diluenti elencati al paragrafo 6.6 (concentrazione di ceftazidima da  $\geq$  8 mg/mL a 40 mg/mL), la stabilità chimica e fisica "in uso" (dall'iniziale perforazione del flaconcino) è stata dimostrata fino a 6 ore a temperatura non superiore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente, a meno che la ricostituzione e la diluizione siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 6 ore a non più di 25 °C.

#### 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.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) è un prodotto combinato; ogni flaconcino contiene 2 g di ceftazidima e 0,5 g di avibactam in un rapporto fisso di 4:1. Le raccomandazioni sul dosaggio si basano esclusivamente sul componente ceftazidima.

Si devono usare tecniche asettiche standard per la preparazione e la somministrazione della soluzione. Le dosi possono essere preparate in una sacca per infusione o in una siringa per infusione di dimensioni appropriate.

I medicinali somministrati per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particolato prima della somministrazione.

Ogni flaconcino è monouso.

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

L'intervallo di tempo totale, a partire dalla ricostituzione iniziale fino al completamento della preparazione dell'infusione endovenosa, non deve superare i 30 minuti.

Istruzioni per la preparazione di dosi per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE:

NOTA: la seguente procedura descrive le fasi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftazidima. Tutti i calcoli devono essere completati prima di iniziare queste fasi.

- **Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi**, vengono forniti di seguito le fasi dettagliate per preparare una concentrazione di 20 mg/mL (sufficiente per la maggior parte degli scenari).
- **Per pazienti pediatrici dalla nascita (inclusi quelli pretermine) a < 3 mesi di età**, vengono forniti di seguito le fasi dettagliate per preparare una **concentrazione di 10 mg/mL** (sufficiente nella maggior parte dei casi).

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:

- a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
- b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.

- c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questa fase è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione (la concentrazione finale deve essere **8-40 mg/mL** di ceftazidima):
- Sacca per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita in una sacca per infusione contenente una qualsiasi delle seguenti soluzioni: soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%) o soluzione di Ringer Lattato.
  - Siringa per infusione: diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.

Fare riferimento alla Tabella 8 di seguito.

Tabella 8: Preparazione delle dosi di Zavicefta per pazienti adulti e pediatrici in SACCA PER INFUSIONE o in SIRINGA PER INFUSIONE.

Dose di Zavicefta (ceftazidima) <sup>1</sup>	Volume da prelevare dal flaconcino ricostituito	Volume finale dopo la diluizione nella sacca per infusione <sup>2</sup>	Volume finale dopo la diluizione nella siringa per infusione <sup>3</sup>
2 g	Intero contenuto (circa 12 mL)	Da 50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	Da 25 mL a 125 mL	Da 25 mL a 50 mL
0,75 g	4,5 mL	Da 19 mL a 93 mL	Da 19 mL a 50 mL
Tutte le altre dosi	Volume (mL) calcolato in base alla dose richiesta:  <b>Dose (mg di ceftazidima) ÷ 167,3 mg/mL di ceftazidima</b>	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle sacche per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftazidima)	Il volume (mL) varierà in base alla disponibilità delle dimensioni delle siringhe per infusione e alla concentrazione finale preferita (deve essere 8-40 mg/mL di ceftazidima)

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

<sup>2</sup> Diluire alla concentrazione finale di ceftazidima di 8 mg/mL per la stabilità "in uso" fino a 12 ore a 2-8 °C, seguita da un periodo di tempo fino a 4 ore a non più di 25 °C (ovvero, diluire una dose di 2 g di ceftazidima in 250 mL, una dose di 1 g di ceftazidima in 125 mL, una dose di 0,75 g di ceftazidima in 93 mL ecc.). Tutte le altre concentrazioni di ceftazidima (da > 8 mg/mL a 40 mg/mL) hanno stabilità in uso fino a 4 ore a non più di 25 °C.

<sup>3</sup> Diluire alla concentrazione finale di ceftazidima da ≥ 8 mg/mL a 40 mg/mL per una stabilità in uso fino a 6 ore a temperatura non superiore a 25 °C.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 mesi:

NOTA: la seguente procedura descrive le fasi per preparare una soluzione per infusione con una concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima (sufficiente nella maggior parte dei casi). È possibile preparare concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale di 8-40 mg/mL di ceftazidima.

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questa fase è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione finale** per infusione a una concentrazione finale di **20 mg/mL** di ceftazidima:
  - a) Diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendo un volume opportunamente calcolato della soluzione ricostituita combinato con un volume sufficiente di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) in una siringa per infusione.
  - b) Fare riferimento alle Tabelle 9, 10 o 11 di seguito per confermare i calcoli. I valori indicati sono approssimativi poiché potrebbe essere necessario arrotondare alla tacca di graduazione più vicina di una siringa di dimensioni adeguate. Le tabelle NON includono tutte le possibili dosi calcolate, ma possono essere utilizzate per stimare il volume approssimativo per verificare il calcolo.

Tabella 9: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con clearance della creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Età e dose di Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg di ceftazidima)	Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)	Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)
Da 6 mesi a 12 mesi 50 mg/kg di ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
Da 3 mesi a < 6 mesi 40 mg/kg di ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Tabella 10: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 31 a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Età e dose di Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg di ceftazidima)</b>	<b>Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)</b>	<b>Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)</b>
<b>Da 6 mesi a 12 mesi</b> <b>25 mg/kg di ceftazidima</b>	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
<b>Da 3 mesi a &lt; 6 mesi</b> <b>20 mg/kg di ceftazidima</b>	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Tabella 11: Preparazione di Zavicefta (concentrazione finale di 20 mg/mL di ceftazidima) in pazienti pediatrici da 3 a 12 mesi di età con CrCL da 16 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

<b>Età e dose di Zavicefta (mg/kg)<sup>1</sup></b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg di ceftazidima)</b>	<b>Volume della soluzione ricostituita da prelevare dal flaconcino (mL)</b>	<b>Volume di diluente da aggiungere per la miscelazione (mL)</b>
<b>Da 6 mesi a 12 mesi</b> <b>18,75 mg/kg di ceftazidima</b>	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
<b>Da 3 mesi a &lt; 6 mesi</b> <b>15 mg/kg di ceftazidima</b>	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

Pazienti pediatrici dalla nascita (inclusi quelli pretermine) a < 3 mesi di età:

NOTA: la seguente procedura descrive le fasi per preparare una soluzione madre per infusione con una concentrazione finale di 10 mg/mL di ceftazidima idonea alla somministrazione di dosi inferiori a 250 mg a pazienti pediatrici dalla nascita (compresi quelli pretermine) fino a < 3 mesi di età. È possibile preparare concentrazioni alternative, ma devono avere un intervallo di concentrazione finale di 8–40 mg/mL di ceftazidima.

1. Preparare la **soluzione ricostituita (167,3 mg/mL di ceftazidima)**:
  - a) Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili.
  - b) Estrarre l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
  - c) Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino **dopo** che il prodotto si è sciolto per ridurre la pressione interna (questa fase è importante per preservare la sterilità del prodotto).
2. Preparare la **soluzione madre finale** per infusione a una concentrazione finale di **10 mg/mL** di ceftazidima:
  - a) Diluire ulteriormente la soluzione ricostituita trasferendone 3 mL in una sacca per infusione o in una siringa contenente 47 mL di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di destrosio 50 mg/mL (5%)) per ottenere un volume finale di 50 mL.
  - b) Miscelare accuratamente (ad esempio, capovolgere delicatamente la sacca per infusione o, utilizzando un connettore per siringa, far passare delicatamente la soluzione da una siringa all'altra almeno 5 volte).
  - c) Trasferire un volume adeguato di **10 mg/mL** di soluzione madre di ceftazidima in una siringa per infusione. Per il volume della soluzione madre da trasferire alla siringa per infusione da somministrare, fare riferimento alla Tabella 12 di seguito. I valori indicati sono approssimativi poiché potrebbe essere necessario arrotondare alla tacca di graduazione più vicina di una siringa di dimensioni adeguate.  
Le tabelle NON includono tutte le possibili dosi calcolabili, ma possono essere utilizzate per stimare il volume approssimativo al fine della verifica del calcolo.

Tabella 12: Dosaggio di Zavicefta in pazienti pediatrici dalla nascita (compresi quelli pretermine) fino a < 3 mesi di età utilizzando una soluzione madre di Zavicefta da 50 mL (concentrazione finale di 10 mg/mL di ceftazidima) preparata con 3 mL di soluzione ricostituita prelevata dal flaconcino e aggiunta a 47 mL di diluente.

Età e dose di Zavicefta (mg/kg) <sup>1</sup>	Peso (kg)	Dose (mg di ceftazidima)	Volume di soluzione madre da 10 mg/mL (ceftazidima) da somministrare (mL)
Lattanti a termine (gestazione ≥ 37 settimane) da > 28 giorni a < 3 mesi	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
OPPURE	5,5	165	16,5
	6	180	18
Lattanti pretermine da > 44 settimane a < 53 settimane PMA	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
<b>30 mg/kg di ceftazidima</b>	8	240	24
Neonati a termine (gestazione)	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4

≥ 37 settimane) dalla nascita a ≤ 28 giorni	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
OPPURE	1,8	36	3,6
	2	40	4
Neonati pretermine da 26 settimane a ≤ 44 settimane PMA	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
<b>20 mg/kg di ceftazidima</b>	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

<sup>1</sup> Esclusivamente sulla base del componente ceftazidima.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
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

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2016

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

**20 maggio 2025**

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