

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zavicefta® 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Cefprozidim 5 H₂O, entsprechend 2 g Cefprozidim, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 167,3 mg Cefprozidim und 41,8 mg Avibactam (siehe Abschnitt 6.6).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Zavicefta enthält ca. 146 mg Natrium pro Durchstechflasche.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Ein weißes bis gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zavicefta wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominale Infektionen (cIAI)
- Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis
- Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.

Zavicefta ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Zavicefta für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min¹

| Art der Infektion | Dosis an Cefprozidim/Avibactam | Häufigkeit | Infusionsdauer | Dauer der Behandlung |
|--|--------------------------------|----------------|----------------|---|
| cIAI ^{2,3} | 2 g/0,5 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden | 5 bis 14 Tage |
| cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³ | 2 g/0,5 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden | 5 bis 10 Tage ⁴ |
| HAP/ VAP ³ | 2 g/0,5 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden | 7 bis 14 Tage |
| Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen | 2 g/0,5 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden | Dauer der Behandlung abhängig vom Ort der Infektion |
| Infektionen aufgrund Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen ^{2, 3} | 2 g/0,5 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden | Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten ⁵ |

- ¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
- ² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
- ³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
- ⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von Zavicefta einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
- ⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von Zavicefta länger als 14 Tage.

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min/1,73 m² (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dosierung bei Erwachsenen mit CrCl ≤ 50 ml/min

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die empfohlenen Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² entsprechend

den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 2 Jahren mit CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Siehe Tabelle 5 auf Seite 2

Es liegen unzureichende Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten im Alter von < 2 Jahren mit einer CrCl < 16 ml/min/1,73 m² zu empfehlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zavicefta bei Kindern im Alter von < 3 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Dauer der intravenösen Infusion von Zavicefta beträgt 120 Minuten bei einem angemessenen Infusionsvolumen (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

| Art der Infektion | Altersgruppe | Dosis an Cefazidim/ Avibactam ⁷ | Häufigkeit | Infusionsdauer | Dauer der Behandlung |
|--|--------------------------------------|--|----------------|----------------|--|
| cIAI ^{2,3} ODER cUTI, einschließlich Pyelonephritis ³ ODER HAP/ VAP ³ | 6 Monate bis < 18 Jahre | 50 mg/kg/ 12,5 mg/kg | Alle 8 Stunden | 2 Stunden | cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI ⁴ : 5 bis 14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage |
| | | bis maximal 2 g/ 0,5 g | Alle 8 Stunden | 2 Stunden | |
| ODER Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options, LTO) ^{2,3} | 3 Monate bis < 6 Monate ⁶ | 40 mg/kg/ 10 mg/kg | Alle 8 Stunden | 2 Stunden | LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten ⁵ |

- ¹ Geschätzte CrCL unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel.
- ² Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
- ³ Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
- ⁴ Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von Zavicefta einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
- ⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von Zavicefta länger als 14 Tage.
- ⁶ Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von Zavicefta bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten (siehe Abschnitt 5.2).
- ⁷ Cefazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Cefazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 3: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl¹ ≤ 50 ml/min

| Altersgruppe | Geschätzte CrCl (ml/min) | Dosis an Cefazidim/ Avibactam ^{2,4} | Häufigkeit | Infusionsdauer |
|--------------|--|--|-----------------|----------------|
| Erwachsene | 31 bis 50 | 1 g/0,25 g | alle 8 Stunden | 2 Stunden |
| | 16 bis 30 | | alle 12 Stunden | |
| | 6 bis 15 | | alle 24 Stunden | |
| | ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³ | | alle 48 Stunden | |

- ¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.
- ² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).
- ³ Cefazidim und Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die Dosierung von Zavicefta an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.
- ⁴ Cefazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Cefazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 4: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

| Altersgruppe | Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²) | Dosis an Cefazidim/ Avibactam ^{2,4} | Häufigkeit | Infusionsdauer |
|--|---|--|-----------------|----------------|
| Pädiatrische Patienten im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren | 31 bis 50 | 25 mg/kg/6,25 mg/kg | Alle 8 Stunden | 2 Stunden |
| | | bis maximal 1 g/0,25 g | | |
| | 16 bis 30 | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg | Alle 12 Stunden | |
| | | | Alle 24 Stunden | |
| 6 bis 15 | bis maximal 0,75 g/0,1875 g | Alle 48 Stunden | | |
| ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³ | | | | |

- ¹ Geschätzte CrCL unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel.
- ² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).
- ³ Cefazidim und Avibactam werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die Dosierung von Zavicefta an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.
- ⁴ Cefazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Cefazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 5: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

| Altersgruppe | Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²) | Dosis an Cefazidim/ Avibactam ^{2,3} | Häufigkeit | Infusionsdauer |
|------------------------|---|--|-----------------|----------------|
| 3 bis < 6 Monate | 31 bis 50 | 20 mg/kg/5 mg/kg | Alle 8 Stunden | 2 Stunden |
| 6 Monate bis < 2 Jahre | | 25 mg/kg/6,25 mg/kg | Alle 8 Stunden | |
| 3 bis < 6 Monate | 16 bis 30 | 15 mg/kg/3,75 mg/kg | Alle 12 Stunden | |
| 6 Monate bis < 2 Jahre | | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg | Alle 12 Stunden | |

- ¹ Berechnet mithilfe der revidierten Schwartz-Formel.
- ² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).
- ³ Cefazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Cefazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Zavicefta unverzüglich beendet werden. Geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten.

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder jegliche andere Art von Betalactam-Antibiotika in der Anamnese aufweist. Bei Patienten mit einer nicht-schwerwiegenden Überempfindlichkeit gegen Penicilline, Monobactame oder Carbapeneme in der Anamnese sollte Ceftazidim/Avibactam mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Unter Ceftazidim/ Avibactam wurde über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. Diese Diagnose sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Anwendung von Zavicefta auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte ein Abbruch der Therapie mit Zavicefta und die Einleitung einer spezifischen Therapie von *Clostridioides difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Niereninsuffizienz

Ceftazidim und Avibactam werden über die Nieren ausgeschieden, daher sollte die Dosis dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Neurologische Folgeerkrankungen, einschließlich Tremor, Myoklonie, nicht-konvulsiver Status Epilepticus, Konvulsion, Enzephalopathie und Koma, wurden gelegentlich im Zusammenhang mit der Anwendung von Ceftazidim berichtet, wenn die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht reduziert wurde.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine engmaschige Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance empfohlen. Bei einigen Patienten kann sich insbesondere zu Beginn der Infektionsbehandlung die Kreatinin-Clearance, die aus dem Serum-Kreatinin bestimmt wird, rasch ändern.

Nephrotoxizität

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln, wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid),

kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen.

Direkter Antiglobulintest (DAGT oder Coombs-Test) – Serokonversion und potenzielles Risiko für hämolytische Anämie

Die Anwendung von Ceftazidim/Avibactam kann die Entwicklung eines positiven direkten Antiglobulin-Tests (DAGT oder Coombs-Test) verursachen, was eine Kreuzprobe im Blut beeinträchtigen und/oder eine arzneimittelinduzierte immunbedingte hämolytische Anämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8). Während in klinischen Studien bei Patienten, die Zavicefta erhielten, eine DAGT-Serokonversion sehr häufig auftrat (der geschätzte Serokonversionsbereich betrug über alle Phase-III-Studien hinweg 3,2% bis 20,8% bei Patienten mit einem negativen Coombs-Test bei Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Kontrolltest), gab es keinen Hinweis auf eine Hämolyse bei Patienten, die unter der Behandlung einen positiven DAGT entwickelten. Allerdings kann die Möglichkeit, dass eine hämolytische Anämie in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Zavicefta auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit Zavicefta eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Limitationen der klinischen Daten

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Zavicefta wurden in cIAI, cUTI und HAP (einschließlich VAP) durchgeführt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen bei Erwachsenen

In zwei Studien mit cIAI-Patienten war die häufigste Diagnose (ca. 42%) Appendizitis-Perforation oder perityphlitischer Abszess. Ca. 87% der Patienten hatten APACHE-II-Scores von ≤ 10 und 4% hatten zu Studienbeginn eine Bakteriämie. Todesfälle traten bei 2,1% (18/857) der Patienten auf, die Zavicefta und Metronidazol erhielten, und bei 1,4% (12/863) der Patienten, die Meropenem erhielten.

Innerhalb einer Subgruppe mit einer CrCL 30 bis 50 ml/min traten zu Studienbeginn Todesfälle bei 16,7% (9/54) der Patienten auf, die Zavicefta und Metronidazol erhielten und bei 6,8% (4/59) der Patienten, die Meropenem erhielten. Die Patienten mit einer CrCl 30 bis 50 ml/min erhielten eine geringere Dosis von Zavicefta als jetzt für die Patienten in dieser Subgruppe empfohlen wird.

Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

In zwei Studien mit cUTI-Patienten wurden 381/1091 (34,9%) Patienten mit cUTI ohne Pyelonephritis eingeschlossen, während 710 (65,1%) mit akuter Pyelonephritis (mMITT-Population) eingeschlossen wurden. Insgesamt hatten 81 Patienten mit cUTI (7,4%) zu Studienbeginn Bakteriämie.

Nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonien) bei Erwachsenen

In einer einzigen Studie an Patienten mit nosokomialer Pneumonie hatten zu Studienbeginn 280/808 (34,7%) der Patienten

eine VAP und 40/808 (5%) eine Bakteriämie.

Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Die Anwendung von Ceftazidim/ Avibactam zur Behandlung von Patienten mit Infektionen aufgrund von gram-negativen aeroben Pathogenen mit begrenzten Behandlungsoptionen basiert auf Erfahrungen mit Ceftazidim allein und auf Analysen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Zusammenhänge von Ceftazidim/ Avibactam (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkspektrum von Ceftazidim/ Avibactam

Ceftazidim hat eine geringe oder keine Wirkung gegen die Mehrheit Gram-positiver Organismen und Anaerobier (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Zusätzliche antibakterielle Wirkstoffe sollten angewendet werden, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Ceftazidim inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht-empfindliche Erreger

Eine längere Anwendung kann ein übermäßiges Wachstum nicht-empfindlicher Organismen zur Folge haben (z. B. Enterokokken, Pilze), was eine Unterbrechung der Behandlung oder andere geeignete Behandlungsmaßnahmen erforderlich machen kann.

Interferenz mit Labortests

Ceftazidim kann Kupfer-Reduktionsmethoden (Benedict-Probe, Fehling-Probe, Clinitest) zum Nachweis einer Glykosurie beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen. Ceftazidim beeinträchtigt nicht enzymbasierte Tests zum Nachweis einer Glykosurie.

Natriumkontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält ca. 146 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 7,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die Tageshöchstdosis dieses Arzneimittels entspricht 22% der von der WHO empfohlenen täglichen Höchstmenge für die Natriumaufnahme. Zavicefta wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Dies sollte bei der Anwendung von Zavicefta bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden.

Zavicefta kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6); dies sollte im Hinblick auf die Gesamtnatriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein potenzielles Überdosierungsrisiko, insbesondere bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 12 Monaten. Bei der Berechnung des Verabreichungsvolumens der Dosis ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.9 und 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Avibactam ist *in vitro* ein Substrat von OAT-1 und OAT3-Transportern, was zur aktiven Aufnahme von Avibactam aus dem Blutkompartiment beitragen kann und daher seine Ausscheidung beeinflussen kann. Probenecid (ein potenter OAT-Inhibitor) inhibiert diese Aufnahme *in vitro* um 56 % bis 70 % und hat daher das Potenzial, die Eliminierung von Avibactam zu verändern. Da keine klinische Studie zu Wechselwirkungen von Avibactam und Probenecid durchgeführt wurde, wird die gleichzeitige Anwendung von Avibactam und Probenecid nicht empfohlen.

Avibactam zeigte *in vitro* keine signifikante Inhibierung von Cytochrom-P450-Enzymen. Avibactam und Cefazidim zeigten *in vitro* keine Cytochrom-P450-Induktion in klinisch relevanten Konzentrationen. Avibactam und Cefazidim inhibieren nicht die größten renalen oder hepatischen Transporter innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereiches, daher wird das Potenzial für Wechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

Klinische Daten haben gezeigt, dass es keine Wechselwirkung zwischen Cefazidim und Avibactam und zwischen Cefazidim/Avibactam und Metronidazol gibt.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Die begleitende Behandlung mit hochdosierten Cephalosporinen und nephrotoxischen Arzneimitteln wie Aminoglykosiden oder potenten Diuretika (z. B. Furosemid) kann die Nierenfunktion nachteilig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Chloramphenicol wirkt *in vitro* antagonistisch gegenüber Cefazidim und anderen Cephalosporinen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt, jedoch sollte diese Arzneimittelkombination aufgrund der Möglichkeit eines Antagonismus *in vivo* vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien mit Cefazidim geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryonale/ fötale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit Avibactam haben eine Reproduktionstoxizität ohne den Nachweis teratogener Auswirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Cefazidim/ Avibactam sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Cefazidim tritt in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Avibactam in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/ Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens für das Kind, gestillt zu werden, und des Nutzens einer Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung unterbrochen bzw. von einer Behandlung mit Cefazidim/ Avibactam abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von Cefazidim/ Avibactam auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien mit Cefazidim vor. Tierexperimentelle Studien mit Avibactam geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können nach der Anwendung von Zavicefta Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) auftreten (z. B. Schwindel), die sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In sieben klinischen Studien der Phase 2 und 3 wurden 2.024 Erwachsene mit Zavicefta behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der mit Zavicefta behandelten Patienten auftraten, waren ein positiver direkter Coombs-Test, Übelkeit und Diarrhö. Übelkeit und Diarrhö waren üblicherweise von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen wurden unter der Monotherapie mit Cefazidim berichtet und/ oder während der klinischen Studien der Phase 2 und 3 mit Zavicefta festgestellt. Nebenwirkungen werden gemäß Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien leiten sich von Nebenwirkungen und/ oder potenziell klinisch signifikanten Abweichungen bei Laborwerten ab und werden gemäß der folgenden Konventionen definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 6

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei pädiatrischen Patienten basiert auf den Sicherheitsdaten aus zwei Studien, in denen 61 Patienten (im Alter von 3 Jahren bis unter 18 Jahren) mit cIAI und 67 Patienten mit cUTI (im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren) Zavicefta erhielten. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen 128 pädiatrischen Patienten ähnlich zu dem in der erwachsenen Population mit cIAI und cUTI.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Tabelle 6: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|--------------------------------|--|--|-------------|---------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Candidose (einschließlich vulvovaginaler Candidose und oraler Candidose) | <i>Clostridioides difficile</i> -assoziierte Kolitis Pseudomembranöse Kolitis | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Positiver direkter Coombs-Test | Eosinophilie Thrombozytose Thrombozytopenie | Neutropenie Leukopenie Lymphozytose | | Agranulozytose Hämolytische Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | Anaphylaktische Reaktion |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen Schwindel | Parästhesie | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Diarrhö Abdominalschmerz Übelkeit Erbrechen | Störung des Geschmacksempfindens | | |

Fortsetzung Tabelle 6 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 6

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|-------------|--|---|--------------------------------|--|
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Erhöhter Alanin-Aminotransferase-Wert Erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert Erhöhter alkalischer Phosphatase-Wert im Blut Erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Wert Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut | | | Ikterus |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Makulopapulöser Hautausschlag Urtikaria Pruritus | | | Toxisch epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Angioödem Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Erhöhter Kreatinin-Wert im Blut Erhöhter Harnstoffwert im Blut Akute Nierenschädigung | Tubulointerstitielle Nephritis | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Thrombose am Infusionsort Phlebitis am Infusionsort Pyrexie | | | |

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Ceftazidim/ Avibactam kann infolge des Ceftazidim-Anteils neurologische Folgen haben, einschließlich Enzephalopathie, Konvulsionen und Koma.

Serumspiegel von Ceftazidim können durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse reduziert werden. Während einer 4-stündigen Hämodialyse wurde die Avibactam-Dosis zu 55 % entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporine der dritten Generation, ATC-Code: J01DD52

Wirkmechanismus

Ceftazidim inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod führt. Avibactam ist ein Nicht-β-Lactam/β-Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym agiert, das hydrolysestabil ist. Es inhibiert sowohl β-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschließlich die *Extended-Spectrum-β-lactamasen* (ESBLs), KPC und OXA-48 Carbapenemasen als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-β-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren.

Resistenz

Zu den bakteriellen Resistenzmechanismen, die Ceftazidim/ Avibactam potenziell beeinträchtigen könnten, zählen mutante oder erworbene PBPs, eine herabgesetzte Permeabilität der äußeren Membran gegenüber beiden Wirkstoffen, ein aktiver Efflux beider Wirkstoffe sowie β-Lactamase-Enzyme, die refraktär gegenüber der Inhibition durch Avibactam sind und Ceftazidim hydrolysieren können.

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

Weder eine Synergie noch ein Antagonismus wurde in *in-vitro*-Arzneimittel-Kombinationsstudien mit Ceftazidim/ Avibactam und Metronidazol, Tobramycin, Levofloxacin, Vancomycin, Linezolid, Colistin und Tigecyclin gezeigt.

Grenzwerte zur Empfindlichkeitsprüfung

Die vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Ceftazidim/ Avibactam sind folgende:

| Erreger | empfindlich | resistent |
|-------------------------------|-------------|-----------|
| <i>Enterobacterales</i> | ≤ 8 mg/l | > 8 mg/l |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤ 8 mg/l | > 8 mg/l |

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurde gezeigt, dass die antimikrobielle Wirkung von Ceftazidim gegenüber spezifischen Pathogenen am besten mit dem prozentualen Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration korreliert, die über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ceftazidim/ Avibactam liegt, bezogen auf ein Dosierungsintervall (% fT >MHK von Ceftazidim/ Avibactam). Bei Avibactam ist der PK-PD-Index der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf ein Dosierungsintervall (%fT >C_T).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene

Die Wirksamkeit gegen die folgenden Pathogene, die *in vitro* empfindlich gegenüber Ceftazidim/ Avibactam waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Gram-negative Mikroorganismen

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Gram-negative Mikroorganismen

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

Nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonien

Gram-negative Mikroorganismen

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

Die klinische Wirksamkeit gegen die im Folgenden genannten Pathogene, die relevant für die zugelassenen Indikationen sind, wurde bisher nicht nachgewiesen, obgleich *in-vitro*-Studien vermuten lassen, dass sie bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Ceftazidim/ Avibactam sein könnten.

Gram-negative Mikroorganismen

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

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Ceftazidim/ Avibactam sind:

- *Staphylococcus aureus* (Methicillinempfindlich und Methicillin-resistent)
- Anaerobier
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Kinder und Jugendliche

Zavicefta wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 18 Jahren in zwei einzeln verblindeten, randomisierten, vergleichenden klinischen Phase-II-Studien untersucht, eine davon an Patienten mit cIAI, die andere an Patienten mit cUTI. Primäres Ziel beider Studien war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftazidim/ Avibactam (+/- Metronidazol). Sekundäre Ziele umfassten die Beurteilung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit. Die Wirksamkeit war ein deskriptiver Endpunkt in beiden Studien. Die klinische Heilungsrate beim Test auf Heilung (Test of Cure, TOC) (Intent-to-treat, ITT) betrug bei pädiatrischen Patienten mit cIAI bei Anwendung von Zavicefta 91,8% (56/61), verglichen mit 95,5% (21/22) bei

Anwendung von Meropenem. Die mikrobiologische Eradikationsrate bei TOC (Mikro-ITT) betrug bei pädiatrischen Patienten mit cUTI bei Anwendung von Zavicefta 79,6% (43/54), verglichen mit 60,9% (14/23) bei Anwendung von Cefepim.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zavicefta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder in mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von cIAI, cUTI, Pneumonien und Gram-negativen bakteriellen Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Ceftazidim und Avibactam beträgt ca. 10% bzw. 8%. Die Verteilungsvolumina von Ceftazidim und Avibactam im *steady state* betragen nach Mehrfachdosierung von 2 g/0,5 g Ceftazidim/ Avibactam als Infusion über 2 Stunden alle 8 Stunden ca. 17 l bzw. 22 l bei gesunden Erwachsenen. Ceftazidim und Avibactam treten im gleichen Ausmaß in den humanen epithelialen Schleim der Lunge (*epithelial lining fluid*, ELF) über, wobei die Konzentrationen ca. 30% derer im Plasma betragen. Die Konzentrations-Zeit-Profile von ELF und Plasma sind ähnlich.

Ceftazidim überwindet die intakte Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig. Bei entzündeten Meningen werden im Liquor Ceftazidim-Konzentrationen von 4 bis 20 mg/l oder mehr erreicht. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke von Avibactam wurde nicht klinisch untersucht. Bei Kaninchen mit entzündeten Meningen betragen die Liquor-Expositionen von Ceftazidim und Avibactam jedoch 43% bzw. 38% der AUC im Plasma. Ceftazidim überwindet die Plazenta leicht und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Ceftazidim wird nicht metabolisiert. Es wurde kein Metabolismus von Avibactam in humanen Leberpräparationen beobachtet (Mikrosome und Hepatozyten). Unverändertes Avibactam war die größte arzneimittelbezogene Komponente im humanen Plasma und Urin nach der Dosis von [¹⁴C]-Avibactam.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ceftazidim und Avibactam beträgt nach intravenöser Anwendung jeweils ca. 2 Stunden. Ceftazidim wird durch glomeruläre Filtration unverändert in den Urin ausgeschieden; ca. 80 bis 90% der Dosis findet sich im 24-Stunden-Sammelurin wieder. Avibactam wird unverändert in den Urin ausgeschieden, mit einer renalen Clearance von ca. 158 ml/min, was auf eine aktive tubuläre Sekretion zusätzlich zur glomerulären Filtration hindeutet. Ca. 97% der Avibactam-Dosis findet sich im Urin wieder, 95% innerhalb von 12 Stunden. Weniger als 1% Ceftazidim wird über die Galle und weniger als 0,25% Avibactam wird über den Stuhl ausgeschieden.

Linearität/ Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ceftazidim und Avibactam sind bei einer intravenösen Einzelgabe nahezu linear innerhalb des untersuchten Dosierungsbereichs (0,05 g bis 2 g). Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 2 g/0,5 g Ceftazidim/ Avibactam, angewendet alle 8 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 11 Tagen bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, wurde keine nennenswerte Akkumulation von Ceftazidim/ Avibactam beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Elimination von Ceftazidim und Avibactam ist bei Patienten mit einer mittleren bis schweren Niereninsuffizienz, herabgesetzt. Die Avibactam AUC ist bei Probanden mit einer mittleren bis schweren Niereninsuffizienz im Durchschnitt 3,8-fach bzw. 7-fach erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Eine leichte bis mittelschwere Leberinsuffizienz hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ceftazidim bei Probanden, denen 2 g, angewendet alle 8 Stunden über 5 Tage, intravenös gegeben wurde, vorausgesetzt, die Nierenfunktion war nicht eingeschränkt. Die Pharmakokinetik von Ceftazidim bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht ermittelt. Die Pharmakokinetik von Avibactam bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz jeglichen Grades wurde nicht untersucht.

Da Ceftazidim und Avibactam anscheinend keinen signifikanten hepatischen Metabolismus durchlaufen, ist nicht zu erwarten, dass die systemische Clearance beider Wirkstoffe durch eine Leberinsuffizienz signifikant verändert wird.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die bei älteren Patienten reduzierte Clearance von Ceftazidim war in erster Linie auf eine altersbedingte Verringerung der renalen Clearance von Ceftazidim zurückzuführen. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Ceftazidim reichte bei älteren Patienten im Alter von 80 Jahren oder älter von 3,5 bis zu 4 Stunden nach einer Einzelgabe bzw. nach wiederholter täglicher Dosierung einer i.v.-Bolusinjektion von 2 g, angewendet alle 12 Stunden über 7 Tage.

Nach einer einfachen intravenösen Gabe einer 500 mg-Einzeldosis von Avibactam über 30 Minuten war die Halbwertszeit von Avibactam bei älteren Patienten verlangsamt, was möglicherweise auf die altersbezogene Verringerung der renalen Clearance zuzuführen ist.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ceftazidim und Avibactam wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter ab 3 Monaten bis < 18 Jahren mit vermuteten oder bestätigten Infektionen nach einer Einzeldosis Ceftazidim 50 mg/kg und Avibactam 12,5 mg/kg bei Patienten mit einem Gewicht < 40 kg bzw. Zavicefta 2 g/0,5 g (Ceftazidim 2 g und Avibactam 0,5 g) bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 40 kg untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Ceftazidim und Avibactam

bactam waren in allen vier Alterskohorten der Studie (3 Monate bis < 2 Jahre, 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre und 12 bis < 18 Jahre) ähnlich. Die Werte für AUC_{0-t} und C_{max} von Cefprozid und Avibactam in den beiden älteren Kohorten (pädiatrische Patienten ab 6 bis < 18 Jahre), bei denen umfassendere pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt wurden, waren ähnlich zu denen gesunder erwachsener Probanden mit normaler Nierenfunktion, die Zavicefta 2 g/0,5 g erhielten. Die Daten aus dieser Studie und aus den beiden Phase-II-Studien an pädiatrischen Patienten mit cIAI und cUTI wurden mit PK-Daten von Erwachsenen (Phase I bis Phase III) gepoolt, um das Populations-PK-Modell zu aktualisieren. Dieses wurde für Simulationen zur Beurteilung des Erreichens des PK/PD-Ziels verwendet. Die Ergebnisse aus diesen Simulationen zeigten, dass die empfohlenen Dosierungsschemata für pädiatrische Patienten mit cIAI, cUTI und HAP/ VAP, einschließlich Dosisanpassungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu ähnlichen Werten für die systemische Exposition und das Erreichen des PK/PD-Ziels führen wie bei Erwachsenen unter der zugelassenen Zavicefta-Dosis von 2 g/0,5 g alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 2 Stunden.

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Cefprozid plus Avibactam in den pädiatrischen Gruppen im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten vor. Die empfohlenen Dosierungsschemata basieren auf Simulationen, die unter Verwendung der endgültigen Populations-PK-Modelle durchgeführt wurden. In Simulationen wurde gezeigt, dass die empfohlenen Dosierungsschemata zu vergleichbaren Expositionen wie in anderen Altersgruppen mit Erreichen des PK/PD-Ziels bei > 90 % führen. Basierend auf Daten aus den abgeschlossenen pädiatrischen klinischen Studien mit den empfohlenen Dosierungsschemata gab es keinen Nachweis einer übermäßigen oder zu niedrigen Exposition bei den Teilnehmern im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten.

Des Weiteren liegen sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit beeinträchtigter Nierenfunktion ($CrCl \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vor. In abgeschlossenen pädiatrischen klinischen Studien wurden keine Daten zu schwerer Niereninsuffizienz erhoben. Simulationen zu Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden anhand von Populations-PK-Modellen zu Cefprozid und Avibactam durchgeführt.

Geschlecht und Abstammung

Die Pharmakokinetik von Cefprozid/Avibactam war aufgrund des Geschlechts oder der Abstammung nicht signifikant beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cefprozid

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren

für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden mit Cefprozid nicht durchgeführt.

Avibactam

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Karzinogenitätsstudien wurden mit Avibactam nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Die Anwendung von Avibactam in Dosierungen von 300 und 1000 mg/kg/Tag bei trächtigen Kaninchen führte zu einem dosisabhängigen niedrigeren fötalen Gewicht und einer verzögerten Knochenbildung, wahrscheinlich infolge maternaler Toxizität. Die Plasmaexposition beim maternalen und fötalen NOAEL (*no observed adverse effect level*) (100 mg/kg/Tag) deuten auf einen mittleren bis geringen Sicherheitsabstand hin.

Bei Ratten wurden keine Nebenwirkungen im Hinblick auf die embryonale Entwicklung oder Fertilität beobachtet. Nach der Verabreichung von Avibactam an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurde keine Wirkung auf das Überleben, Wachstum oder die Entwicklung der Jungtiere festgestellt. Bei maternalen Expositionen, die ca. das 1,5-fache oder mehr der humantherapeutischen Exposition betragen, trat bei weniger als 10 % der Rattenjungtiere eine Dilatation des Nierenbeckens und der Harnleiter auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität von Zavicefta mit anderen Arzneimitteln ist nicht erwiesen. Zavicefta sollte weder mit Lösungen gemischt werden, die andere Arzneimittel enthalten, noch diesen hinzugefügt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver (für ein Konzentrat)
3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte unverzüglich verwendet werden.

Nach Verdünnung

Infusionsbeutel

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit den in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (Cefprozid-Konzentration von 8 mg/ml), wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 12 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen (ab erstem Durchstechen der Durchstechflasche), gefolgt von bis zu 4 Stunden bei nicht mehr als 25 °C.

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit den in Abschnitt 6.6 aufgelistetenVer-

dünnungsmitteln (Cefprozid-Konzentration > 8 mg/ml bis 40 mg/ml), wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 4 Stunden bei nicht mehr als 25 °C nachgewiesen (ab erstem Durchstechen der Durchstechflasche).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen die oben beschriebenen nicht überschreiten.

Infusionsspritzen

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 6 Stunden bei nicht mehr als 25 °C nachgewiesen (ab erstem Durchstechen der Durchstechflasche).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht mehr als 6 Stunden bei nicht mehr als 25 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Gummistopfen (Halobutylkautschuk) und Aluminiumverschluss mit einer Flip-off-Kappe.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das entstandene Konzentrat muss daraufhin vor der Anwendung unverzüglich verdünnt werden. Die rekonstituierte Lösung ist eine blassgelbe, partikelfreie Lösung.

Zavicefta (Cefprozid/ Avibactam) ist ein Kombinationspräparat. Jede Durchstechflasche enthält 2 g Cefprozid und 0,5 g Avibactam in einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosisempfehlungen basieren nur auf der Cefprozid-Komponente.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die Standards für aseptische Techniken zu berücksichtigen. Die Dosen können in einem Infusionsbeutel oder einer Infusionsspritze mit geeigneter Größe zubereitet werden.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Jede Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Rekonstitution und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Anweisungen für die Zubereitung von Dosen für Erwachsene und pädiatrische Patienten im INFUSIONSBEUTEL oder in der INFUSIONSSPRITZE:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Infusionslösung mit einer Endkonzentration von 8 mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim. Alle Berechnungen sollten vor Beginn dieser Schritte abgeschlossen sein. **Für pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis 12 Monaten** sind ebenfalls detaillierte Schritte zur Zubereitung einer Konzentration von 20 mg/ml (für die meisten Szenarien ausreichend) beschrieben.

1. Bereiten Sie die **rekonstituierte Lösung (167,3 mg/ml Ceftazidim)** zu:

- a) Führen Sie die Spritzenkanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionen.
- b) Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche, um eine klare Lösung zu erhalten.
- c) Stechen Sie eine Druckausgleichskanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche, **nachdem** sich das Arzneimittel aufgelöst hat, damit der Innendruck entweichen kann (dies ist wichtig, um die Sterilität des Arzneimittels zu erhalten).

2. Bereiten Sie die **endgültige Infusionslösung** zu (die Endkonzentration muss

8 mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim betragen):

- a) Infusionsbeutel: Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung in einen Infusionsbeutel überführen, der eines der folgenden Verdünnungsmittel enthält: 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion oder Ringer-Laktat-Lösung.
- b) Infusionsspritze: Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen (9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion) in eine Infusionsspritze überführen.

Siehe Tabelle 7 unten.

Zubereitung von Zavicefta zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Monaten in der INFUSIONSSPRITZE:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Infusionslösung mit einer Endkonzentration von 20 mg/ml Ceftazidim (für die meisten Szenarien ausreichend). Es können auch andere Konzentrationen zubereitet werden, jedoch muss die Endkonzentration im Bereich von 8 mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim liegen.

1. Bereiten Sie die **rekonstituierte Lösung (167,3 mg/ml Ceftazidim)** zu:

- a) Führen Sie die Spritzenkanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionen.
- b) Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche, um eine klare Lösung zu erhalten.
- c) Stechen Sie eine Druckausgleichskanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche, **nachdem** sich das Arzneimittel aufgelöst hat, damit der Innendruck entweichen kann (dies ist wichtig, um die Sterilität des Arzneimittels zu erhalten).

2. Bereiten Sie die **endgültige Infusionslösung** zu, um eine Endkonzentration von **20 mg/ml Ceftazidim** zu erhalten:

- a) Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie ein korrekt berechnetes Volumen der rekonstituierten Lösung zusammen mit einem ausreichenden Verdünnungsmittelvolumen (9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion) in eine Infusionsspritze überführen.
- b) Ziehen Sie Tabelle 8, 9 oder 10 unten zurate, um die Berechnungen zu bestätigen. Es sind Näherungswerte angegeben, da es erforderlich sein kann, auf den nächstgelegenen Skalenstrich einer Spritze mit geeigneter Größe zu runden. Es gilt zu beachten, dass die Tabellen NICHT alle möglichen berechneten Dosen enthalten, sondern zur Abschätzung des ungefähren Volumens und somit zur Bestätigung der Berechnung genutzt werden können.

Siehe Tabellen 8, 9 und 10 auf Seite 9

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1109/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Juni 2016

Datum der Verlängerung der Zulassung:
11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Tabelle 7: Zubereitung von Zavicefta für Dosen für Erwachsene und pädiatrische Patienten im INFUSIONSBEUTEL oder in der INFUSIONSSPRITZE

| Zavicefta-Dosis (Ceftazidim) ¹ | Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen | Endgültiges Volumen nach Verdünnung im Infusionsbeutel ² | Endgültiges Volumen in der Infusionsspritze |
|---|--|--|--|
| 2 g | Kompletter Inhalt (ca. 12 ml) | 50 ml bis 250 ml | 50 ml |
| 1 g | 6 ml | 25 ml bis 125 ml | 25 ml bis 50 ml |
| 0,75 g | 4,5 ml | 19 ml bis 93 ml | 19 ml bis 50 ml |
| Alle anderen Dosen | Berechnung des Volumens (in ml) basierend auf der erforderlichen Dosis: Dosis (mg Ceftazidim) ÷ 167,3 mg/ml Ceftazidim | Das Volumen (ml) variiert basierend auf der verfügbaren Infusionsbeutelgröße und der angestrebten Endkonzentration (muss 8 mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim betragen) | Das Volumen (ml) variiert basierend auf der verfügbaren Infusionsspritzengröße und der angestrebten Endkonzentration (muss 8 mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim betragen) |

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

² Auf die Endkonzentration von 8 mg/ml Ceftazidim verdünnen, um eine gebrauchsfertige Lösung mit einer Stabilität von bis zu 12 Stunden bei 2 bis 8 °C zu erhalten, gefolgt von bis zu 4 Stunden bei nicht mehr als 25 °C (d. h. Dosis von 2 g Ceftazidim in 250 ml, Dosis von 1 g Ceftazidim in 125 ml, Dosis von 0,75 g Ceftazidim in 93 ml verdünnen usw.). Alle anderen Ceftazidim-Konzentrationen (> 8 mg/ml bis 40 mg/ml) besitzen eine Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung von bis zu 4 Stunden bei nicht mehr als 25 °C.

Tabelle 8: Zubereitung von Zavicefta (Endkonzentration von 20 mg/ml Ceftazidim) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 12 Monaten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von > 50 ml/min/1,73 m²

| Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg) ¹ | Gewicht (kg) | Dosis (mg Ceftazidim) | Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml) | Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml) |
|---|--------------|-----------------------|--|---|
| 6 Monate bis 12 Monate 50 mg/kg Ceftazidim | 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 |
| | 12 | 600 | 3,6 | 27 |
| 3 Monate bis < 6 Monate 40 mg/kg Ceftazidim | 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 |

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

Tabelle 9: Zubereitung von Zavicefta (Endkonzentration von 20 mg/ml Ceftazidim) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 12 Monaten mit einer CrCl von 31 ml/min/1,73 m² bis 50 ml/min/1,73 m²

| Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg) ¹ | Gewicht (kg) | Dosis (mg Ceftazidim) | Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml) | Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml) |
|---|--------------|-----------------------|--|---|
| 6 Monate bis 12 Monate 25 mg/kg Ceftazidim | 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 |
| 3 Monate bis < 6 Monate 20 mg/kg Ceftazidim | 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 |

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

Tabelle 10: Zubereitung von Zavicefta (Endkonzentration von 20 mg/ml Ceftazidim) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 12 Monaten mit einer CrCl von 16 ml/min/1,73 m² bis 30 ml/min/1,73 m²

| Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg) ¹ | Gewicht (kg) | Dosis (mg Ceftazidim) | Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml) | Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml) |
|---|--------------|-----------------------|--|---|
| 6 Monate bis 12 Monate 18,75 mg/kg Ceftazidim | 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 |
| 3 Monate bis < 6 Monate 15 mg/kg Ceftazidim | 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 |

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

**VERKAUFABGRENZUNG IN
DEUTSCHLAND**

Verschreibungspflichtig

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
IN ÖSTERREICH**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

10 Durchstechflaschen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

10 Durchstechflaschen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt