

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 Ceftazidim 5 H₂O, entsprechend 2 g Ceftazidim, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 6,44 mmol Natrium (ca. 148 mg).

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 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)

Zavicefta ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten 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 Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Patienten mit einer

Tabelle 1 Empfohlene intravenöse Dosierungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance ≥ 51 ml/min¹

Art der Infektion	Dosis an Ceftazidim/Avibactam	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
Komplizierte IAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5–14 Tage
Komplizierte UTI, einschließlich Pyelonephritis ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5–10 Tage ⁴
Nosokomiale Pneumonien, einschließlich VAP ³	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	7–14 Tage
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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
- 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

geschätzten Kreatinin-Clearance ≥ 51 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte CrCL ≥ 51 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Patienten mit einer geschätzten CrCL ≤ 50 ml/min¹ (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Dauer der intravenösen Infusion von Zavicefta beträgt bei einem Infusionsvolumen von 100 ml 120 Minuten.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor Anwendung, 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.

Tabelle 2 Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min¹

Geschätzte CrCL (ml/min)	Dosierungsschema ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
31–50	1 g/0,25 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
16–30	0,75 g/0,1875 g	alle 12 Stunden	2 Stunden
6–15	0,75 g/0,1875 g	alle 24 Stunden	2 Stunden
ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	alle 48 Stunden	2 Stunden

- ¹ Geschätzte CrCL unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel
- ² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen
- ³ Ceftazidim 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.

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.

Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

Unter Ceftazidim/Avibactam wurde über *Clostridium 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 *Clostridium 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-convulsiver 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 nur in cIAI und cUTI durchgeführt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

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 4,0% 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

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.

Im Krankenhaus erworbene Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien

Die Anwendung von Ceftazidim/Avibactam zur Behandlung von Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien, basiert auf Erfahrungen mit Ceftazidim allein und auf Analysen der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Zusammenhänge von Ceftazidim/Avibactam.

Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

Die Anwendung von Ceftazidim/Avibactam zur Behandlung von Patienten mit Infektio-

nen aufgrund von gramnegativen 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

Jede Durchstechflasche enthält insgesamt 6,44 mmol Natrium (ungefähr 148 mg). Dies sollte bei der Anwendung von Zavicefta bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden.

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 Ceftazidim zeigten *in vitro* keine Cytochrom-P450-Induktion in klinisch relevanten Konzentrationen. Avibactam und Ceftazidim inhibieren nicht die größten renalen oder hepatischen Transporter innerhalb des klinisch relevanten Expositionsbereiches, daher wird das Poten-

zial für Wechselwirkungen durch diese Mechanismen als gering betrachtet.

Klinische Daten haben gezeigt, dass es keine Wechselwirkung zwischen Ceftazidim und Avibactam und zwischen Ceftazidim/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 Ceftazidim 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 Ceftazidim 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).

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

Stillzeit

Ceftazidim 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 Ceftazidim/Avibactam abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von Ceftazidim/Avibactam auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien mit Ceftazidim 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 sechs klinischen Studien der Phase 2 und 3 wurden 1.588 erwachsene Patienten 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 Ceftazidim 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 und < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

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, Ceftazidim, Kombinationen, 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>Enterobakterien</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.

Tabelle 3 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>Clostridium difficile</i> -assoziierte Kolitis Pseudo-membranöse Kolitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Positiver direkter Coombs-Test	Eosinophilie Thrombozytose	Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie 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		
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			

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*

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*
- *Serratia marcescens*

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur 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 intraabdominellen Infektionen, Harnwegsinfektionen, Pneumonien und gramnegativen bakteriellen Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Cefazidim und Avibactam beträgt ca. 10 % bzw. 8 %. Die Verteilungsvolumina von Cefazidim und Avibactam im *steady state* betragen nach Mehrfachdosierung von 2000 mg/500 mg Cefazidim/Avibactam als Infusion über 2 Stunden alle 8 Stunden ca. 22 l bzw. 18 l bei gesunden Erwachsenen. Cefazidim 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.

Cefazidim überwindet die intakte Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig. Bei entzündeten Meningen werden im Liquor Cefazidim-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 Cefazidim und Avibactam jedoch 43 % bzw. 38 % der AUC im Plasma. Cefazidim überwindet die Plazenta leicht und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Cefazidim 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 Cefazidim und Avibactam beträgt nach intravenöser Anwendung jeweils ca. 2 Stunden. Cefazidim wird durch glomeruläre Filtration unverändert in den Urin ausgeschieden; ca. 80–90 % 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 % Cefazidim wird über die Galle und weniger als 0,25 % Avibactam wird über den Stuhl ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefazidim und Avibactam sind bei einer intravenösen Einzelgabe nahezu linear innerhalb des untersuchten Dosierungsreichs (50 bis 2000 mg). Nach mehrfachen intravenösen Infusionen von 2000 mg/500 mg Cefazidim/Avibactam, angewendet alle 8 Stunden über einen Zeitraum von bis zu 11 Tagen bei gesunden Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, wurde keine nennenswerte Akkumulation von Cefazidim/Avibactam beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Elimination von Cefazidim 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 Cefazidim bei Probanden, denen 2 g, angewendet alle 8 Stunden über 5 Tage, intravenös gegeben wurde, vorausgesetzt, die Nierenfunktion war nicht eingeschränkt. Die Pharmakokinetik von Cefazidim bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht ermittelt. Die Pharmakokinetik von Avibactam bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz jeglichen Grades wurde nicht untersucht.

Da Cefazidim 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 Cefazidim war in erster Linie auf eine altersbedingte Verringerung der renalen Clearance von Cefazidim zurückzuführen. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Cefazidim 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.

Geschlecht und Abstammung

Die Pharmakokinetik von Cefazidim/Avibactam war aufgrund des Geschlechts oder der Abstammung nicht signifikant beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cefazidim

Basierend auf 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 Cefazidim nicht durchgeführt.

Avibactam

Basierend auf 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 Dosen 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

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen, gefolgt von bis zu 12 Stunden bei nicht mehr als 25 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Dauer und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in

der Verantwortung des Anwenders. Sie betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8 °C, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

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.

Bei der Zubereitung und Anwendung der Lösung sind die Standards für aseptische Techniken zu berücksichtigen.

1. Stechen Sie die Spritzenkanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionen.
2. Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche, um eine klare Lösung zu erhalten.
3. Führen Sie keine Druckausgleichskanüle ein, bis sich das Arzneimittel aufgelöst hat. Stechen Sie eine Druckausgleichskanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche, damit der Innendruck entweichen kann.
4. Übertragen Sie den kompletten Inhalt (ca. 12,0 ml) der hergestellten Lösung unverzüglich in einen Infusionsbeutel. Geringere Dosen können durch das Übertragen einer entsprechenden Menge der hergestellten Lösung in einen Infusionsbeutel erzielt werden, basierend auf dem Inhalt von 167,3 mg/ml Ceftazidim und 41,8 mg/ml Avibactam. Eine Dosis von 1000 mg/250 mg oder 750 mg/187,5 mg wird mit einem aliquoten Teil von 6,0 ml bzw. 4,5 ml erzielt.

Hinweis: Um die Sterilität des Arzneimittels zu erhalten, ist es wichtig, dass die Druckausgleichskanüle erst durch den Stopfen der Durchstechflasche gestochen wird, wenn sich das Arzneimittel aufgelöst hat.

Durchstechflaschen mit Ceftazidim/Avibactam-Pulver sollten mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und

anschließend geschüttelt werden, bis der Inhalt aufgelöst ist. Ein Infusionsbeutel kann eines der folgenden Verdünnungsmittel enthalten: 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion, 4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45 % Natriumchlorid und 2,5 % Dextrose) oder Ringer-Laktat-Lösung. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 100-ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Zubereitung und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1109/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.06.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 10 Durchstechflaschen.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt