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 H_2O, 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:

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 der Geburt zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Komplizierte intraabdominelle 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 Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab der Geburt 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 der Geburt mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4).

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).

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

Art der Infektion	Dosis an Ceftazidim/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 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).

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit einer geschätzten CrCL[1] > 50 ml/min/1,73 m²

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

[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] Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).
[8] Die untersuchten pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Monaten waren reife Neugeborene (≥ 37. Schwangerschaftswoche).

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten im Alter von unter 3 Monaten[9]

Art der Infektion	Altersgruppe		Dosis an **Ceftazidim**/ Avibactam[5]	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
cIAI[1,2] ODER cUTI einschließlich Pyelonephritis[2] ODER HAP/VAP[2] ODER Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungs-optionen (Limited treatment options, LTO)[1,2]	Reife Neugeborene und Säuglinge	> 28 Tage bis < 3 Monate	**30 mg/kg**/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI[3]: 5 bis 14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten[4]
		Geburt bis ≤ 28 Tage	**20 mg/kg**/ 5 mg/kg			
	Frühgeborene und Säuglinge[6]	> 44 Wochen bis < 53 Wochen PMA[7]	**30 mg/kg**/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	
		31 bis ≤ 44 Wochen PMA[7]	**20 mg/kg**/ 5 mg/kg			
		26 bis< 31 Wochen PMA[7,8]	**20 mg/kg**/ 5 mg/kg	Alle 12 Stunden	2 Stunden	

[1] Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind.
[2] Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind.
[3] Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von Zavicefta einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.
[4] Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von Zavicefta länger als 14 Tage.
[5] Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).
[6] Frühgeboren definiert als < 37. Schwangerschaftswoche.
[7] Postmenstruelles Alter.
[8] Die Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einem PMA von 26 bis < 31 Wochen basieren nur auf einem pharmakokinetischen Modell (siehe Abschnitt 5.2).
[9] Patienten mit Serum-Kreatinin gleich oder unterhalb des oberen Grenzwerts des Normbereichs für das Alter.

Besondere Patientengruppen

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

Niereninsuffizienz

Tabelle 4 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

Tabelle 4: Empfohlene Dosis bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl[1] ≤ 50 ml/min

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min)	Dosis an **Ceftazidim**/ Avibactam[2,4]	Häufigkeit	Infusionsdauer
Erwachsene	31 bis 50	**1 g**/0,25 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	**0,75 g**/0,1875 g	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] 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.
[4] Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen die empfohlenen Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m^2 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 m^2

Tabelle 5: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer geschätzten CrCl[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m^2)	Dosis an **Ceftazidim**/ 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 **bis maximal** **1 g**/0,25 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg **bis maximal** **0,75 g**/0,1875 g	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 revidierten Schwartz-Formel.
[2] Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).
[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.
[4] Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabelle 6: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit einer geschätzten CrCl[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Altersgruppe[4]	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m²)	Dosis an **Ceftazidim**/ Avibactam[2,3]	Häufigkeit	Infusionsdauer
6 Monate bis < 2 Jahre	31 bis 50	**25 mg/kg**/6,25 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden
3 bis < 6 Monate		**20 mg/kg**/5 mg/kg	Alle 8 Stunden	
6 Monate bis < 2 Jahre	16 bis 30	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg	Alle 12 Stunden	
3 bis < 6 Monate		**15 mg/kg**/3,75 mg/kg	Alle 12 Stunden	

1 Berechnet mithilfe der revidierten Schwartz-Formel.
[2] Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).
[3] Ceftazidim/ Avibactam ist ein Kombinationspräparat mit einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosierungsempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-Komponente (siehe Abschnitt 6.6).
[4] Die untersuchten pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Monaten waren reife Neugeborene (≥ 37. Schwangerschaftswoche).

Es liegen unzureichende Informationen vor, um ein Dosierungsschema für pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren mit einer CrCl < 16 ml/min/1,73 m² zu empfehlen.

Für die Empfehlung eines Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten im Alter ab der Geburt bis 3 Monate mit Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung liegen unzureichende Daten vor.

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

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.

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 Beta-Lactam-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.

Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die zum Kounis-Syndrome voranschritten (akuter allergischer koronarer Arteriospasmus, der zu einem Myokardinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8).

Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Ceftazidim, andere Cephalosporine oder jegliche andere Art von Beta-Lactam-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.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), arzneimittelbedingter Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden mit unbekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Ceftazidim berichtet .

Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen dieser Reaktionen muss Zavicefta sofort abgesetzt und eine alternative Therapie erwogen werden.

Wenn bei einem Patienten eine schwere Nebenwirkung wie ein SJS, eine TEN, eine DRESS oder eine AGEP unter der Anwendung von Ceftazidim aufgetreten ist, darf bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Zavicefta begonnen 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 beatmungsassoziierter 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-Beta-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 Gesamt-Natriummenge aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es besteht ein potenzielles Überdosierungsrisiko, insbesondere bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter 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 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 Potenzial 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 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 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, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 7: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidose (einschließlich vulvovaginaler Candidose und oraler Candidose)	*Clostridioides difficile*-assoziierte Kolitis Pseudo-membranöse Kolitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Positiver direkter Coombs-Test	Eosinophilie Thrombozytose Thrombozyto-penie	Neutropenie Leukopenie Lymphozytose		Agranulozytose Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel	Parästhesie		
Herzerkrankungen					Kounis-Syndrom[a,*]
Erkrankungen des Gastrointes-tinaltrakts		Diarrhö Abdominal-schmerz Übelkeit Erbrechen	Störung des Geschmacks-empfindens		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhter Alanin-Aminotransferase-Wert Erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert Erhöhter alkalischer Phosphatase-Wert im Blut Erhöhter Gamma-Glutamyltrans-ferase-Wert Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut			Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Makulopapulöser Hautausschlag Urtikaria Pruritus			Toxisch epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom

Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
					Erythema multiforme Angioödem Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatinin-Wert im Blut Erhöhter Harnstoffwert im Blut Akute Nieren-schädigung	Tubulointer-stitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Thrombose am Infusionsort Phlebitis am Infusionsort Pyrexie			

* Nach dem Inverkehrbringen identifizierte Nebenwirkungen.
[a] Akutes Koronarsyndrom im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion.

Kinder und Jugendliche

Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten
Die Sicherheitsbeurteilung bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten basiert auf den Sicherheitsdaten aus einer klinischen Studie, in der 46 Patienten (Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten) Zavicefta erhielten. Insgesamt entsprachen die bei diesen 46 pädiatrischen Patienten berichteten Nebenwirkungen dem bekannten Sicherheitsprofil von Zavicefta in älteren Populationen (d. h. pädiatrische Patienten im Alter ab 3 Monaten und Erwachsene).

Alter 3 Monate und älter
Die Sicherheitsbeurteilung bei pädiatrischen Patienten im Alter ab 3 Monaten 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 kontinuierliche 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: https://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://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 Zelllyse und zum Tod führt. Avibactam ist ein Nicht-beta-Lactam/beta-Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym agiert, das hydrolysestabil ist. Es inhibiert sowohl beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschließlich die *Extended-Spectrum*-beta-lactamasen (ESBLs), KPC und OXA-48 Carbapenemasen als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-beta-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 beta-Lactamase-Enzyme, die refraktär gegenüber der Inhibition durch Avibactam sind und Ceftazidim hydrolisieren 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 können auf folgender Website eingesehen werden (nur auf Englisch verfügbar):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 (% *f*T >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 (% *f*T >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 beatmungsassoziierter 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* (Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent)
- Anaerobier
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Kinder und Jugendliche

Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten
Zavicefta wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten in einer offenen, nicht randomisierten, zweiteiligen (Teil A und Teil B) klinischen Phase-2a-Studie an Patienten mit vermuteten oder bestätigten Infektionen aufgrund Gram-negativer Erreger untersucht. In Teil A wurden das pharmakokinetische (PK) Profil (primärer Endpunkt) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit (sekundärer Endpunkt) von Ceftazidim/Avibactam nach Gabe einer Einzeldosis bewertet. In Teil B wurden die Sicherheit und Verträglichkeit (primärer Endpunkt) nach Mehrfachdosierung bewertet, während PK-Profil und Wirksamkeit sekundäre Endpunkte waren. Die Wirksamkeit war nur ein deskriptiver Endpunkt. In Teil B betrugen die Raten für die klinische Heilung oder klinische Verbesserung 81,0 % (17/21) beim Test auf Heilung (Test of Cure, TOC, Intent-to-Treat, ITT) und 75,0 % (12/16) beim TOC (modifizierte ITT). Die mikrobiologische Eradikationsrate oder vermutete Eradikationsrate beim TOC (Mikro-ITT) betrug 80 % (8/10).

Alter 3 Monate und älter
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.

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* betrugen 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 betrugen 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 [^{14}C]-Avibactam.

Elimination
Die terminale Halbwertszeit ($t_{½}$) 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 (0,5 g bis 2 g für Ceftazidim und 0,05 g bis 2 g für Avibactam). 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 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 Ceftazidim 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 Ceftazidim 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 ≤ 50 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 Ceftazidim und Avibactam durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Ceftazidim und Avibactam wurde bei 45 pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt bis unter 3 Monaten mit vermuteten oder bestätigten Infektionen nach einer Einzeldosis und Mehrfachdosierungen von Ceftazidim 20 mg/kg und Avibactam 5 mg/kg bei Patienten im Alter ab der Geburt bis 28 Tage (einschließlich Frühgeborener) oder Ceftazidim 30 mg/kg und Avibactam 7,5 mg/kg bei Patienten im Alter von einem Monat bis unter 3 Monaten untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Ceftazidim und Avibactam waren in allen Alterskohorten ähnlich. Die Daten aus dieser Studie wurden für die Aktualisierung des vorherigen Populations-PK-Modells und für Simulationen zur Beurteilung des Erreichens des PK/PD-Ziels verwendet. Diese Simulationen zeigten, dass die empfohlenen Dosisschemata für reife Neugeborene (Gestationsalter [GA] ≥ 37 Wochen), Frühgeborene (Gestationsalter > 26 Wochen bis < 31 Wochen und Gestationsalter 31 bis < 37 Wochen) und Säuglinge im Alter von 28 Tagen bis < 3 Monate 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, verabreicht über einen Zeitraum von 2 Stunden. In den abgeschlossenen pädiatrischen klinischen Studien wurden keine Daten zu frühgeborenen Säuglingen mit einem GA unter 31 Wo-

chen erhoben, und die Dosierungsempfehlungen in dieser Altersgruppe basieren ausschließlich auf dem pharmakokinetischen Modell.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ceftazidim
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 Ceftazidim 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 betrugen, 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 aufgelistetenVerdünnungsmitteln (Ceftazidim-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 aufgelistetenVerdünnungsmitteln (Ceftazidim-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
Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit den in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (Ceftazidim-Konzentration von ≥ 8 mg/ml bis 40 mg/ml) wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung 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 unver-

züglich 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 (Ceftazidim/ Avibactam) ist ein Kombinationspräparat. Jede Durchstechflasche enthält 2 g Ceftazidim und 0,5 g Avibactam in einem festen Mischungsverhältnis von 4:1. Die Dosisempfehlungen basieren nur auf der Ceftazidim-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 im Folgenden detaillierte Schritte zur Zubereitung einer Konzentration von 20 mg/ml (für die meisten Szenarien ausreichend) beschrieben.
- **Für pädiatrische Patienten im Alter ab der Geburt (einschließlich Frühgeborener) bis < 3 Monate** sind im Folgenden detaillierte Schritte zur Zubereitung einer Konzentration von **10 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 Injektionszwecke.
   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 8 unten.

Tabelle 8: 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[3]
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.
[3] Auf die Endkonzentration von ≥ 8mg/ml bis 40 mg/ml Ceftazidim verdünnen, um eine gebrauchsfertige Lösung mit einer Stabilität von bis zu 6 Stunden bei nicht mehr als 25 °C zu erhalten.

Pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis 12 Monaten:

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 Injektionszwecke.
   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 9, 10 oder 11 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.

Tabelle 9: 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 m^2

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 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 31 ml/min/1,73 m^2 bis 50 ml/min/1,73 m^2

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 11: 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 m^2 bis 30 ml/min/1,73 m^2

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.

Pädiatrische Patienten im Alter ab der Geburt (einschließlich Frühgeborener) bis < 3 Monate:

HINWEIS: Das folgende Verfahren beschreibt die Schritte zur Zubereitung einer Stamminfusionslösung mit einer Endkonzentration von 10 mg/ml Ceftazidim, geeignet für die Verabreichung von Dosen unter 250 mg an pädiatrische Patienten im Alter ab der Geburt (einschließlich Frühgeborener) bis < 3 Monate. Es können alternative Konzentrationen zubereitet werden, jedoch muss die Endkonzentration zwischen 8 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 Injektionszwecke.
   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 Stammlösung** für die Infusion mit einer Endkonzentration von **10 mg/ml** Ceftazidim zu:

a. Verdünnen Sie die rekonstituierte Lösung weiter, indem Sie 3 ml der rekonstituierten Lösung in einen Infusionsbeutel oder eine Spritze mit 47 ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml [0,9 %ige] Natriumchloridlösung zur Injektion oder 50 mg/ml [5 %ige] Dextroselösung zur Injektion) überführen, um ein Endvolumen von 50 ml zu erhalten.
b. Mischen Sie das Arzneimittel sorgfältig (z. B. Infusionsbeutel vorsichtig umdrehen oder die Lösung mit einer Überleitkanüle mindestens 5-mal von einer Spritze in eine zweite und zurück überführen).
c. Überführen Sie ein geeignetes Volumen der **10 mg/ml** Ceftazidim-Stammlösung in eine Infusionsspritze. Das Volumen der für die Verabreichung in die Infusionsspritze zu überführenden Stammlösung können Sie Tabelle 12 unten entnehmen. 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.

Tabelle 12: Zavicefta-Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter ab der Geburt (einschließlich Frühgeborener) bis < 3 Monate unter Verwendung einer Stammlösung von 50 ml Zavicefta (Endkonzentration von 10 mg/ml Ceftazidim), zubereitet mit 3 ml rekonstituierter Lösung, die aus der Durchstechflasche entnommen und zu 47 ml Verdünnungsmittel hinzugefügt wurde.

Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg)[1]	Gewicht (kg)	Dosis (mg Ceftazidim)	Zu verabreichendes Volumen (ml) der 10 mg/ml (Ceftazidim) Stammlösung
Reife Neugeborene (Gestationsalter ≥ 37 Wochen) von > 28 Tagen bis < 3 Monate ODER Frühgeborene von > 44 Wochen bis < 53 Wochen PMA **30 mg/kg Ceftazidim**	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Reife Neugeborene (Gestationsalter ≥ 37 Wochen) ab der Geburt bis ≤ 28 Tage ODER Frühgeborene von 26 bis≤ 44 Wochen PMA **20 mg/kg Ceftazidim**	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	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

[1] Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irland

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

Mai 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

10 Durchstechflaschen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

10 Durchstechflaschen

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 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