

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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:

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 beatmungsassoziiertes 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/min¹

Art der Infektion	Dosis an Cefprozid/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 CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²

Art der Infektion	Altersgruppe ⁸	Dosis an Ceftazidim/ Avibactam⁷	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
	3 Monate bis < 6 Monate ⁶		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 Monaten⁹

Art der Infektion	Altersgruppe		Dosis an Ceftazidim/ Avibactam⁵	Häufigkeit	Infusions- dauer	Dauer der Behandlung
cIAI ^{1,2} ODER cUTI	Reife Neugeborene und Säuglinge	> 28 Tage bis < 3 Monate	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden		cIAI: 5 bis 14 Tage cUTI ³ : 5 bis

Art der Infektion	Altersgruppe		Dosis an Ceftazidim/ Avibactam ⁵	Häufigkeit	Infusions- dauer	Dauer der Behandlung
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}		Geburt bis ≤ 28 Tage	20 mg/kg/ 5 mg/kg		2 Stunden	14 Tage HAP/VAP: 7 bis 14 Tage LTO: Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologi- schen Befundes des Patienten ⁴
	Frühgebo- rene und Säuglinge ⁶	> 44 Wo- chen bis < 53 Wo- chen PMA ⁷	30 mg/kg/ 7,5 mg/kg	Alle 8 Stunden	2 Stunden	
		31 bis ≤ 44 Wo- chen 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 Frühgeborene 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 CrCl¹ ≤ 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 0,75 g/0,1875 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30		alle 12 Stunden	
	6 bis 15		alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel.

² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2).

³ 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 m² entsprechend den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Tabelle 5: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer geschätzten CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

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 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg bis maximal 0,75 g/0,1875 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30		Alle 12 Stunden	
	6 bis 15		Alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		Alle 48 Stunden	

¹ Geschätzte CrCl unter Verwendung der 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 CrCl¹ ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Altersgruppe ⁴	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²)	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-Syndrom voranschreiten (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.

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-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 in cIAI, cUTI und HAP (einschließlich VAP) durchgeführt.

Komplizierte intraabdominelle Infektionen bei Erwachsenen

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

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen

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

Nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonien) bei Erwachsenen

In einer einzigen Studie an Patienten mit nosokomialer Pneumonie hatten zu Studienbeginn 280/808 (34,7 %) der Patienten eine VAP und 40/808 (5 %) eine Bakteriämie.

Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

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

Wirkspektrum von Ceftazidim/ Avibactam

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

Das inhibitorische Spektrum von Avibactam beinhaltet viele der Enzyme, die Ceftazidim inaktivieren, einschließlich Beta-Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A und C. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-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 Cefprozidim 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).

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

Stillzeit

Cefprozidim 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 Cefprozidim/ Avibactam abgesehen wird.

Fertilität

Die Auswirkungen von Cefprozidim/ Avibactam auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien mit Cefprozidim 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 $\geq 5\%$ 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 Cefprozidim 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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

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 oralen Candidose)	<i>Clostridioides difficile</i> - 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		
Herzerkrankung en					Kounis-Syndrom ^{a,*}
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts		Diarrhö Abdominal- schmerz Übelkeit Erbrechen	Störung des Geschmacks- empfindens		
Leber- und Gallen- erkrankungen		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)
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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ceftazidim inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod führt. Avibactam ist ein Nicht-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 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 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 ($\% fT > MHK$ von Ceftazidim/ Avibactam). Bei Avibactam ist der PK-PD-Index der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf ein Dosierungsintervall ($\% fT > C_T$).

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene

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

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

Gram-negative Mikroorganismen

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

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Gram-negative Mikroorganismen

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

Nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonien

Gram-negative Mikroorganismen

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

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

Gram-negative Mikroorganismen

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

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

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

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

Biotransformation

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

Elimination

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Cefprozid und Avibactam beträgt nach intravenöser Anwendung jeweils ca. 2 Stunden. Cefprozid 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 % Cefprozid wird über die Galle und weniger als 0,25 % Avibactam wird über den Stuhl ausgeschieden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Elimination von Cefprozid 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 erhöhet (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

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

Da Cefprozid 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 Cefprozid war in erster Linie auf eine altersbedingte Verringerung der renalen Clearance von Cefprozid zurückzuführen. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Cefprozid 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 Cefprozid und Avibactam wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter ab 3 Monaten bis < 18 Jahren mit vermuteten oder bestätigten Infektionen nach einer Einzeldosis Cefprozid 50 mg/kg und Avibactam 12,5 mg/kg bei Patienten mit einem Gewicht < 40 kg bzw. Zavicefta 2 g/0,5 g (Cefprozid 2 g und Avibactam 0,5 g) bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 40 kg untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Cefprozid 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 Cefprozid und Avibactam in den beiden älteren Kohorten (pädiatrische Patienten ab 6 bis < 18 Jahre), bei denen umfassendere pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt wurden, waren ähnlich zu denen gesunder erwachsener Probanden mit normaler Nierenfunktion, die Zavicefta 2 g/0,5 g erhielten. Die Daten aus

dieser Studie und aus den beiden Phase-II-Studien an pädiatrischen Patienten mit cIAI und cUTI wurden mit PK-Daten von Erwachsenen (Phase I bis Phase III) gepoolt, um das Populations-PK-Modell zu aktualisieren. Dieses wurde für Simulationen zur Beurteilung des Erreichens des PK/PD-Ziels verwendet. Die Ergebnisse aus diesen Simulationen zeigten, dass die empfohlenen Dosierungsschemata für pädiatrische Patienten mit cIAI, cUTI und HAP/ VAP, einschließlich Dosisanpassungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu ähnlichen Werten für die systemische Exposition und das Erreichen des PK/PD-Ziels führen wie bei Erwachsenen unter der zugelassenen Zavicefta-Dosis von 2 g/0,5 g alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 2 Stunden.

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von 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 ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vor. In abgeschlossenen pädiatrischen klinischen Studien wurden keine Daten zu schwerer Niereninsuffizienz erhoben. Simulationen zu Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden anhand von Populations-PK-Modellen zu 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 Wochen 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 betragen, trat bei weniger als 10 % der Rattenjungtiere eine Dilatation des Nierenbeckens und der Harnleiter auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver (für ein Konzentrat)

3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte unverzüglich verwendet werden.

Nach Verdünnung

Infusionsbeutel

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit den in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (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 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (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 unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht mehr als 6 Stunden bei nicht mehr als 25 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zavicefta (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 ≥ 8 mg/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:

- Führen Sie die Spritzenkanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke.
- Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche, um eine klare Lösung zu erhalten.
- 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:

- 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.
- 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 m²

Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg)¹	Gewicht (kg)	Dosis (mg Ceftazidim)	Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml)	Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml)
6 Monate bis 12 Monate 50 mg/kg Ceftazidim	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
3 Monate bis < 6 Monate 40 mg/kg Ceftazidim	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

Tabelle 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 m² bis 50 ml/min/1,73 m²

Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg)¹	Gewicht (kg)	Dosis (mg Ceftazidim)	Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml)	Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml)
6 Monate bis 12 Monate 25 mg/kg Ceftazidim	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
3 Monate bis < 6 Monate 20 mg/kg Ceftazidim	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

Tabelle 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 m² bis 30 ml/min/1,73 m²

Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg) ¹	Gewicht (kg)	Dosis (mg Ceftazidim)	Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml)	Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml)
6 Monate bis 12 Monate 18,75 mg/kg Ceftazidim	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 Monate bis < 6 Monate 15 mg/kg Ceftazidim	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

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 angeben, 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 Cefprozid), 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 Cefprozid)	Zu verabreichendes Volumen (ml) der 10 mg/ml (Cefprozid) Stammlösung
Reife Neugeborene (Gestationsalter \geq 37 Wochen) von > 28 Tagen bis < 3 Monate ODER Frühgeborene von > 44 Wochen bis < 53 Wochen PMA 30 mg/kg Cefprozid	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
Reife Neugeborene (Gestationsalter \geq 37 Wochen) ab der Geburt bis \leq 28 Tage ODER Frühgeborene von 26 bis \leq 44 Wochen PMA 20 mg/kg Cefprozid	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 Cefprozid-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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

ACS Dobfar S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALY

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ceftazidim/ Avibactam

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel hat einen hohen Natriumgehalt. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.
Vor Anwendung verdünnen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1109/001

13. CHARGENBEZEICHUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat
Ceftazidim/ Avibactam
i.v.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Ceftazidim 2 g/ Avibactam 0,5 g

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Zavicefta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zavicefta beachten?
3. Wie ist Zavicefta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zavicefta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zavicefta und wofür wird es angewendet?

Was ist Zavicefta?

Zavicefta ist ein Antibiotikum, das zwei Wirkstoffe, Ceftazidim und Avibactam, enthält.

- Ceftazidim gehört zu einer Gruppe von Antibiotika, die „Cephalosporine“ genannt wird. Es kann viele Arten von Bakterien abtöten.
- Avibactam ist ein „Beta-Laktamase-Inhibitor“, der Ceftazidim bei der Abtötung der Bakterien unterstützt, die es selbst nicht abtöten kann.

Wofür wird Zavicefta angewendet?

Zavicefta wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt angewendet zur Behandlung von:

- Infektionen des Bauchraumes
- Infektionen der Blase oder der Nieren, sogenannte „Harnwegsinfektionen“
- einer Infektion der Lungen, sogenannte „Lungenentzündung“
- Infektionen, die durch Bakterien verursacht wurden, wo andere Antibiotika möglicherweise nicht ausreichend wirken.

Zavicefta wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von Infektionen des Blutes im Zusammenhang mit Infektionen des Bauchraumes, der Harnwege oder der Lunge.

Wie Zavicefta wirkt

Zavicefta wirkt, indem es bestimmte Arten von Bakterien abtötet, die schwere Infektionen verursachen können.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zavicefta beachten?

Zavicefta darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ceftazidim, Avibactam oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch gegen andere Cephalosporin-Antibiotika sind,

- wenn Sie schon einmal schwere allergische Reaktionen auf andere Antibiotika hatten, die zur Penicillin- oder Carbapenem-Gruppe gehören.

Wenden Sie Zavicefta nicht an, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Zavicefta mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zavicefta anwenden,

- wenn Sie jemals eine allergische Reaktion (auch nur einen Hautausschlag) auf andere Antibiotika hatten, die zur Penicillin- oder Carbapenem-Gruppe gehören,
- wenn Sie Nierenprobleme haben. – Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine geringere Dosis geben, um sicherzustellen, dass Sie nicht zu viel Arzneimittel erhalten. Dieses könnte Anfälle verursachen (siehe Abschnitt „**Wenn Sie eine größere Menge von Zavicefta angewendet haben, als Sie sollten**“).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Anwendung von Zavicefta mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während Ihrer Behandlung Durchfall erleiden.

Andere Infektionen

Es gibt eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass Sie während oder nach der Behandlung mit Zavicefta eine andere Infektion bekommen, die durch ein anderes Bakterium verursacht wird. Dieses schließt Soor (eine Pilzinfektion im Mund oder Genitalbereich) ein.

Labortests

Wenn bei Ihnen Untersuchungen durchgeführt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Sie Zavicefta erhalten. Das ist wichtig, da ein Labortest, „DAGT“- oder „Coombs-Test“ genannt, bei Ihnen möglicherweise unnormale Ergebnisse ergibt. Dieser Test weist bestimmte Antikörper nach, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können.

Zavicefta kann ebenfalls die Ergebnisse einiger Urintests zum Nachweis von Zucker beeinträchtigen. Informieren Sie die Person, die die Probe nimmt, dass Sie Zavicefta erhalten haben.

Anwendung von Zavicefta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Anwendung von Zavicefta, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- ein Antibiotikum namens Chloramphenicol
- eine Art von Antibiotika namens Aminoglykosid wie Gentamicin, Tobramycin
- eine Entwässerungstablette namens Furosemid
- ein Arzneimittel gegen Gicht namens Probenecid

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Zavicefta, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zavicefta kann Nebenwirkungen wie Schwindel verursachen. Dies beeinträchtigt möglicherweise Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

Zavicefta enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 146 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/ Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 7,3 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum 3 oder mehr Durchstechflaschen täglich benötigen, insbesondere, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Zavicefta anzuwenden?

Zavicefta wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben.

Wie viel angewendet wird

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine Durchstechflasche (2 g Cefprozidim und 0,5 g Avibactam) alle 8 Stunden. Die Dosis für Kinder und Jugendliche ab der Geburt wird vom Arzt anhand des Gewichts und Alters des Kindes berechnet.

Sie wird über einen Zeitraum von normalerweise 2 Stunden über einen Tropf in eine Vene gegeben.

Eine Behandlungsperiode dauert üblicherweise von 5 bis zu 14 Tage und ist abhängig von der Art Ihrer Infektion und wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt die Dosis möglicherweise verringern, weil Zavicefta durch die Nieren aus Ihrem Körper entfernt wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Zavicefta angewendet haben, als Sie sollten

Zavicefta wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben, so dass es unwahrscheinlich ist, dass Sie die falsche Dosis erhalten. Wenn jedoch Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten oder Sie glauben, dass Ihnen zu viel Zavicefta gegeben wurde, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit. Wenn Sie eine zu große Menge von Zavicefta erhalten haben, könnte dies Auswirkungen auf das Gehirn haben und Anfälle oder Koma verursachen.

Wenn Sie eine Anwendung von Zavicefta versäumt haben

Wenn Sie glauben, eine Anwendung von Zavicefta versäumt zu haben, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal unverzüglich mit.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, da Sie möglicherweise dringend medizinische Behandlung benötigen:

- Schwere allergische Reaktionen – zu den Anzeichen gehören die plötzliche Schwellung Ihrer Lippen, Ihres Gesichts, Rachens oder Ihrer Zunge; schwerer Ausschlag oder andere schwere Hautreaktionen; Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen, oder plötzliche Brustschmerzen (die ein Zeichen für das Kounis-Syndrom sein können). Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein.
- Durchfall, der sich verschlimmert oder nicht abklingt, oder Stuhl, der Blut oder Schleim enthält. Dies kann während oder nach der Behandlung mit Zavicefta auftreten. Wenn das passiert, sollten Sie keine Arzneimittel einnehmen, die die Darmtätigkeit stoppen oder verlangsamen. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, falls eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Sehr häufig: (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderte Werte in einem Labortest, der „DAGT“ oder „Coombs-Test“ genannt wird. Dieser Test weist bestimmte Antikörper nach, die Ihre roten Blutkörperchen angreifen können. Es ist möglich, dass dieses eine Blutarmut (welche dazu führen könnte, dass Sie sich müde fühlen) und Gelbsucht (eine Gelbfärbung der Haut und der Augen) verursachen kann.

Häufig: (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektionen, einschließlich solcher im Mund und in der Scheide
- Eine Änderung der Anzahl bestimmter Blutzellen („Eosinophile“ und „Thrombozyten“ genannt) - durch Bluttests nachgewiesen
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen
- Durchfall
- Vermehrte Produktion von einigen Enzymen in Ihrer Leber - durch Bluttests nachgewiesen
- Blasenbildender, juckender Hautausschlag („Nesselsucht“)
- Juckreiz
- Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Stelle, an der Zavicefta in die Vene gegeben wurde
- Fieber

Gelegentlich: (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ein Anstieg der Anzahl bestimmter Blutzellen („Lymphozyten“ genannt) - durch Bluttests nachgewiesen
- Eine Abnahme der Anzahl bestimmter Blutzellen („Leukozyten“ genannt) - durch Bluttests nachgewiesen
- Zittern oder Taubheit
- Schlechter Geschmack im Mund
- Ein Anstieg der Menge einiger Substanzen in Ihrem Blut („Kreatinin“ und „Harnstoff“ genannt). Diese zeigen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

Sehr selten: (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Schwellung in einem Teil der Niere, die zu einer Verringerung ihrer normalen Arbeitsfunktion führt.

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- bedeutende Abnahme der Anzahl weißer Blutzellen, die üblicherweise Infektionen bekämpfen - durch Bluttests nachgewiesen
- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen (hämolytische Anämie) - durch Bluttests nachgewiesen
- schwere allergische Reaktion (siehe unter „**Schwerwiegende Nebenwirkungen**“ oben)

- Gelbfärbung des weißen Teils der Augen oder der Haut
- plötzliches Auftreten eines schweren Hautausschlags oder Blasenbildung oder Schuppenbildung der Haut, möglicherweise begleitet von hohem Fieber oder Gelenkschmerzen (diese können Anzeichen von schwerwiegenderen Erkrankungen sein, wie toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme oder eine Erkrankung namens DRESS [Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen])
- Schwellung unter der Haut, insbesondere der Lippen und in der Augenpartie

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls eine der oben genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zavicefta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zavicefta enthält

- Die Wirkstoffe sind Cefprozid und Avibactam. Jede Durchstechflasche enthält Cefprozid 5 H₂O, entsprechend 2 g Cefprozid, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumcarbonat (siehe Abschnitt 2, „Zavicefta enthält Natrium“).

Wie Zavicefta aussieht und Inhalt der Packung

Zavicefta ist ein weißes bis gelbes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche. Es ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

ACS Dobfar S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САПЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wichtig: Vor Verschreibung des Arzneimittels bitte die Fachinformation beachten.

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 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.

Mischen Sie das Arzneimittel vorsichtig und vergewissern Sie sich, dass sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Infusionsbeutel

Bei Zubereitung der intravenösen Lösung mit den in Abschnitt 6.6 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (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 aufgelisteten Verdünnungsmitteln (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 \geq 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 es nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht mehr als 6 Stunden bei nicht mehr als 25 °C betragen.

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.

Die entstandene Lösung ist über einen Zeitraum von 120 Minuten anzuwenden.

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 die nachstehende Tabelle.

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 ≥ 8 mg/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:

- Führen Sie die Spritzenkanüle durch den Stopfen der Durchstechflasche ein und injizieren Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke.
- Entfernen Sie die Kanüle und schütteln Sie die Durchstechflasche, um eine klare Lösung zu erhalten.
- 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:

- 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.
- Ziehen Sie die nachstehenden Tabellen 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 Schätzung des ungefähren Volumens und somit zur Bestätigung der Berechnung genutzt werden können.

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 $> 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

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.

Zubereitung von Zavicefta (Endkonzentration von 20 mg/ml Ceftazidim) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 12 Monaten mit einer CrCl von $31 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bis $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

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.

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

Alter und Zavicefta-Dosis (mg/kg) ¹	Gewicht (kg)	Dosis (mg Ceftazidim)	Aus der Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung zu entnehmendes Volumen (ml)	Zum Mischen hinzuzufügendes Verdünnungsmittelvolumen (ml)
6 Monate bis 12 Monate 18,75 mg/kg Ceftazidim	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
3 Monate bis < 6 Monate 15 mg/kg Ceftazidim	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ Basierend nur auf der Ceftazidim-Komponente.

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 der Tabelle 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.

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 Cefprozil), 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 Cefprozil)	Zu verabreichendes Volumen (ml) der 10 mg/ml (Cefprozil) Stammlösung	
Reife Neugeborene (Gestationsalter ≥ 37 Wochen) von > 28 Tagen bis < 3 Monate ODER Frühgeborene von > 44 Wochen bis < 53 Wochen PMA 30 mg/kg Cefprozil	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 Cefprozil	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 Cefprozil-Komponente.