

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält Cefprozidim 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 2 g Cefprozidim, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

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

Ein weißes bis gelbes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zavicefta wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

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

Zavicefta ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

### Dosierung

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance  $\geq 51$  ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabelle 1 Empfohlene intravenöse Dosierungen für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance  $\geq 51$  ml/min<sup>1</sup>

Art der Infektion	Dosis an Ceftazidim/Avibactam	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung
Komplizierte IAI <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5-14 Tage
Komplizierte UTI, einschließlich Pyelonephritis <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	5-10 Tage <sup>4</sup>
Nosokomiale Pneumonien, einschließlich VAP <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	alle 8 Stunden	2 Stunden	7-14 Tage
Infektionen aufgrund Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen <sup>2,3</sup>	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 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Geschätzte CrCL unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel

<sup>2</sup> Anzuwenden in Kombination mit Metronidazol, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass anaerobe Erreger am Infektionsprozess beteiligt sind

<sup>3</sup> Anzuwenden in Kombination mit einem antibakteriellen Wirkstoff gegen Gram-positive Erreger, wenn erwiesen ist oder vermutet wird, dass diese am Infektionsprozess beteiligt sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

<sup>4</sup> Die angegebene Gesamtdauer kann eine intravenöse Anwendung von Zavicefta einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie

<sup>5</sup> Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von Zavicefta länger als 14 Tage

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte CrCL  $\geq 51$  bis  $\leq 80$  ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 2 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Patienten mit einer geschätzten CrCL  $\leq 50$  ml/min<sup>1</sup> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 2 Empfohlene intravenöse Dosis bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $\leq$  50 ml/min<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Geschätzte CrCL unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel

<sup>2</sup> Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen

<sup>3</sup> 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.

#### *Leberinsuffizienz*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen jegliche Cephalosporin-Antibiotika.

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

#### *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö

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

einer spezifischen Therapie von *Clostridium difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

#### Niereninsuffizienz

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

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

#### Nephrotoxizität

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

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

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

#### Limitationen der klinischen Daten

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Zavicefta wurden nur in cIAI und cUTI durchgeführt.

#### *Komplizierte intraabdominelle Infektionen*

In zwei Studien mit cIAI-Patienten war die häufigste Diagnose (ca. 42 %) Appendizitis-Perforation oder perityphlitischer Abszess. Ca. 87 % der Patienten hatten APACHE-II-Scores von  $\leq 10$ , und 4,0 % hatten zu Studienbeginn eine Bakteriämie. Todesfälle traten bei 2,1 % (18/857) der Patienten auf, die Zavicefta und Metronidazol erhielten, und bei 1,4 % (12/863) der Patienten, die Meropenem erhielten.

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

#### *Komplizierte Harnwegsinfektionen*

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

#### *Im Krankenhaus erworbene Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien*

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

#### *Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen*

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

#### Wirkspektrum von Ceftazidim/Avibactam

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

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

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

#### *Andere Arten von Wechselwirkungen*

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In sechs klinischen Studien der Phase 2 und 3 wurden 1.588 erwachsene Patienten 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 Ceftazidim berichtet und/oder während der klinischen Studien der Phase 2 und 3 mit Zavicefta festgestellt. Nebenwirkungen werden gemäß Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien leiten sich von Nebenwirkungen und/oder potenziell klinisch signifikanten Abweichungen bei Laborwerten ab und werden gemäß der folgenden Konventionen definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  und  $< 1/1000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3 Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidose (einschließlich vulvovaginaler Candidose und oralen Candidose)	<i>Clostridium difficile</i> - assoziierte Kolitis  Pseudo- membranöse Kolitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Positiver direkter Coombs- Test	Eosinophilie  Thrombozytose	Neutropenie  Leukopenie  Thrombozyto- penie  Lymphozytose		Agranulozytose  Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen  Schwindel	Parästhesie		
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			Ikterus



		<p>Erhöhter alkalischer Phosphatase-Wert im Blut</p> <p>Erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Wert</p> <p>Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut</p>			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		<p>Makulopapulöser Hautausschlag</p> <p>Urtikaria</p>	Pruritus		<p>Toxisch epidermale Nekrolyse</p> <p>Stevens-Johnson-Syndrom</p> <p>Erythema multiforme</p> <p>Angioödem</p> <p>Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			<p>Erhöhter Kreatinin-Wert im Blut</p> <p>Erhöhter Harnstoffwert im Blut</p> <p>Akute Nierenschädigung</p>	Tubulointerstitielle Nephritis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		<p>Thrombose am Infusionsort</p> <p>Phlebitis am Infusionsort</p> <p>Pyrexie</p>			

### 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 **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, Konvulsionen und Koma.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Ceftazidim, Kombinationen, ATC-Code: J01DD52

#### Wirkmechanismus

Ceftazidim inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod führt. Avibactam ist ein Nicht- $\beta$ -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 sind folgende:

<b>Erreger</b>	<b>empfindlich</b>	<b>resistent</b>
<i>Enterobakterien</i>	$\leq 8$ mg/l	$> 8$ mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8$ mg/l	$> 8$ mg/l

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf ein Dosierungsintervall ( $\%fT > C_T$ ).

#### Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene

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

#### **Komplizierte intraabdominelle Infektionen**

Gram-negative Mikroorganismen

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

#### **Komplizierte Harnwegsinfektionen**

Gram-negative Mikroorganismen

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

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

Gram-negative Mikroorganismen

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Zavicefta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder in mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von intraabdominellen Infektionen, Harnwegsinfektionen, Pneumonien und gramnegativen bakteriellen Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Ceftazidim und Avibactam beträgt ca. 10 % bzw. 8 %. Die Verteilungsvolumina von Ceftazidim und Avibactam im *steady state* betragen nach Mehrfachdosierung von 2000 mg/500 mg Ceftazidim/Avibactam als Infusion über 2 Stunden alle 8 Stunden ca. 22 l bzw. 18 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 [<sup>14</sup>C]-Avibactam.

### Elimination

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

### Linearität/Nichtlinearität

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

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

#### *Leberinsuffizienz*

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

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

#### *Ältere Patienten (≥65 Jahre)*

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

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

#### *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 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 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**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Pulver (für ein Konzentrat)

3 Jahre

#### Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte unverzüglich verwendet werden.

#### Nach Verdünnung

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich angewendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Dauer und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Sie betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

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

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

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

1000 mg/250 mg oder 750 mg/187,5 mg wird mit einem aliquoten Teil von 6,0 ml bzw. 4,5 ml erzielt.

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

Durchstechflaschen mit Ceftazidim/Avibactam-Pulver sollten mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend geschüttelt werden, bis der Inhalt aufgelöst ist. Ein Infusionsbeutel kann eines der folgenden Verdünnungsmittel enthalten: 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion, 4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45% Natriumchlorid und 2,5% Dextrose) oder Ringer-Laktat-Lösung. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 100-ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Zubereitung und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1109/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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

GlaxoSmithKline Manufacturing 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

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

### • Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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).

### • Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit von Ceftazidim/Avibactam in der Behandlung von nosokomialen Pneumonien,	Der Abschlussbericht der Studie soll

einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien, bei hospitalisierten Erwachsenen weiter zu untersuchen, soll der MAH die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, <i>double-dummy</i> Studie mit parallelen Gruppen, Cefprozil/Avibactam mit Meronem vergleichend, vorlegen.	bis Ende Dezember 2016 vorgelegt werden
--	---

**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 H<sub>2</sub>O, entsprechend 2 g Ceftazidim, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natriumcarbonat. 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

**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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1109/001

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**1. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**2. 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**

AstraZeneca

## **B. GEBRAUCHSINFORMATION**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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 Zavicefta angewendet wird**

Zavicefta wird bei Erwachsenen 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.

##### **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

- Sie allergisch gegen andere Cephalosporin-Antibiotika sind
- 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 vor der Anwendung von Zavicefta mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn:

- Sie jemals eine allergische Reaktion (auch nur einen Hautausschlag) auf andere Antibiotika hatten, die zur Penicillin- oder Carbapenem-Gruppe gehören,
- 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.

### **Kinder und Jugendliche**

Zavicefta sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob die Anwendung in dieser Altersgruppe sicher ist.

### **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**

Für Patienten, die eine kochsalzarme Diät befolgen müssen; jede Durchstechflasche enthält ca. 148 mg Natrium.

## **3. Wie ist Zavicefta anzuwenden?**

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

### **Wie viel angewendet wird**

Die empfohlene Dosis ist eine Durchstechflasche (2 g Cefprozidim und 0,5 g Avibactam) alle 8 Stunden.

Sie wird über einen Zeitraum von 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. Diese Reaktion kann 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 Behandelten von 10 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 Behandelten von 10 betreffen)

- Pilzinfektionen, einschließlich solcher im Mund und in der Scheide
- Ein Anstieg 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“)
- Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Stelle, an der Zavicefta in die Vene gegeben wurde
- Fieber

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

- Ein Anstieg der Anzahl bestimmter Blutzellen („Lymphozyten“ genannt) - durch Bluttests nachgewiesen
- Eine Abnahme der Anzahl bestimmter Blutzellen („Leukozyten“ und „Thrombozyten“ genannt) - durch Bluttests nachgewiesen
- Zittern oder Taubheit
- Schlechter Geschmack im Mund
- Juckreiz
- 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 Behandelten von 10.000 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 können.

## **5. Wie ist Zavicefta aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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 Ceftazidim und Avibactam. Jede Durchstechflasche enthält Ceftazidim 5 H<sub>2</sub>O, entsprechend 2 g Ceftazidim, und Avibactam-Natrium, entsprechend 0,5 g Avibactam.
- Der sonstige Bestandteil ist Natriumcarbonat.

### **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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

### **Hersteller**

GlaxoSmithKline Manufacturing 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**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel.: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel.: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel.: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel.: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel.: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel.: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel.: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel.: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel.: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel.: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel.: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel.: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel.: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel.: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel.: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel.: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tηλ: +357 22490305

Tel.: +46 8 553 26 000

### Latvija

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel.: +371 67377100

### United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd  
Tel.: +44 1582 836 836

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### Weitere Informationsquellen

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

-----  
**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Wichtig: Vor Verschreibung des Arzneimittels bitte die Fachinformation beachten.

Bei der Zubereitung der Infusionslösung müssen aseptische Bedingungen eingehalten werden. Der Inhalt der Zavicefta-Durchstechflasche sollte mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Anleitung für die Rekonstitution von Zavicefta in der Durchstechflasche ist im Folgenden zusammengefasst:

<b>Stärke der Dosierung Ceftazidim/Avibactam (mg)</b>	<b>Menge des zu ergänzenden Verdünnungsmittels (ml)</b>	<b>Ungefähre Ceftazidim/Avibactam- Konzentration (mg/ml)</b>	<b>Zu entnehmende Menge</b>
2000/500	10	167,3/41,8	Gesamtvolumen

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

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

Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden, um die Zavicefta-Lösung zur Infusion herzustellen. Je nach Volumenbedarf des Patienten kann für die Zubereitung der Infusion ein 100-ml-Infusionsbeutel verwendet werden. Geeignete Verdünnungsmittel sind unter anderem: 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Injektion, 50 mg/ml (5%ige) Dextroselösung zur Injektion,

4,5 mg/ml Natriumchlorid- und 25 mg/ml Dextroselösung zur Injektion (0,45%ige Natriumchlorid- und 2,5%ige Dextrose-) oder Ringer-Laktat-Lösung. Die entstandene Lösung ist über einen Zeitraum von 120 Minuten anzuwenden.

Die Rekonstitutionszeit beträgt weniger als 2 Minuten. Die Rekonstitution sollte durch behutsames Schwenken erfolgen und anschließend sollte visuell überprüft werden, ob sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Die Gesamtzeit zwischen dem Beginn der Zubereitung und der Fertigstellung der intravenösen Infusion sollte 30 Minuten nicht überschreiten. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu überprüfen.

Die Farbe von Zavicefta-Infusionslösung ist blassgelb und frei von Partikeln.

In Studien wurde gezeigt, dass die Zavicefta-Lösung zur Infusion bei Raumtemperatur für bis zu 12 Stunden stabil bleibt. Alternativ ist sie bei Lagerung im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil. Sobald die verdünnte Lösung aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss diese bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden verwendet werden. Die Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung vom Beginn der Rekonstitution bis zur Anwendung sollte 36 Stunden (24 Stunden bei 2-8 °C plus 12 Stunden bei Raumtemperatur) nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung unverzüglich verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

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

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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