

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta[®])

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Ireland
Pharmaceuticals Operations Support Group

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von AVI.....	9
Abbildung 2: Klasseneinteilung der β -Lactamasen und Inhibitionsspektrum von AVI.	10
Abbildung 3: Wirksamkeit der beiden β -Lactamase-Inhibitoren Tazobactam und AVI gegen ausgewählte β -Lactamasen.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen drei Antibiotikagruppen
4MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger mit Resistenz gegen vier Antibiotikagruppen
AmpC	Ampicillinase C
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVI	Avibactam
AWaRe	Access, Watch, Reserve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
CAZ	Ceftazidim
CAZ/AVI	Ceftazidim/Avibactam
cIAI	Komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CTX	Cefotaximase
cUTI	Komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection)
DAGT	Direkter Antiglobulintest
EML	WHO Model List of Essential Medicines
ESBL	Extended-Spectrum- β -Lactamasen
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAP	Nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia)
IMP	Imipenemase
ITT	Intention-to-Treat
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LTO	Begrenzte Behandlungsoptionen (Limited Treatment Options)
MHK	Minimale Hemmkonzentration
mMITT	Microbiologically Modified Intention-To-Treat

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MRGN	Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger
NDM	New Delhi Metallo- β -Lactamase
OXA	Oxacillinase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SHV	Sulfhydryl Variable
u. a.	Unter anderem
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator-Associated Pneumonia)
VIM	Verona-Integron-mediated Metallo- β -Lactamase
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ceftazidim/Avibactam
Handelsname:	Zavicefta®
ATC-Code:	J01DD52

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11722802	EU/1/16/1109/001	Ceftazidim 2 g Avibactam 0,5 g	10 Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ceftazidim/Avibactam wird intravenös angewendet und ist ein Kombinationspräparat aus dem Cephalosporin-Antibiotikum Ceftazidim (CAZ) und dem Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor Avibactam (AVI).

Antibiotika werden zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Sie unterstützen das Abwehrsystem des Körpers bei der Bekämpfung von Bakterien, indem sie die Erreger abtöten (bakterizide Antibiotika) oder sie in ihrem Wachstum hemmen (bakteriostatische Antibiotika). Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass die Substanz unter anderem die Zellwand oder den Stoffwechsel der Mikroorganismen angreift (1).

CAZ ist ein bereits etabliertes Cephalosporin der 3. Generation, dessen antibakterielles Wirkspektrum hauptsächlich aerobe Gram-negative Bakterien abdeckt, und bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien, bronchopulmonalen Infektionen bei zystischer Fibrose, bakterieller Meningitis, komplizierten Harnwegsinfektionen und weiteren Infektionen angewendet wird (2, 3). Cephalosporine gehören, wie Penicillin, zu den β -Lactam-Antibiotika. Als β -Lactam-Antibiotikum wirkt CAZ inhibierend auf die bakterielle Peptidoglykan-Zellwandsynthese durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP), wodurch es zur bakteriellen Zellyse und zum Absterben der Bakterien kommt (2-4).

In den letzten Jahren wurde der klinische Nutzen von β -Lactam-Antibiotika durch die Entstehung von Resistenzen signifikant reduziert; zu den am weitesten verbreiteten Resistenzmechanismen zählt die enzymatische Inaktivierung der Antibiotika durch β -Lactamasen (5, 6). Diese werden vor allem von Gram-negativen Bakterien, insbesondere aus der Ordnung der Enterobacterales und der Gruppe der Nonfermenter, gebildet (7). Cephalosporine der Gruppe 3, wie CAZ, werden nicht durch herkömmliche, plasmidkodierte β -Lactamasen hydrolysiert. Allerdings führen verschiedene Mutationen in den β -Lactamase-Genen zum Auftreten von Extended-Spektrum- β -Lactamasen (ESBL), die in der Lage sind, die meisten β -Lactam-Antibiotika, einschließlich CAZ, zu hydrolysieren und damit zu inaktivieren (3, 5, 6). Auch die sogenannten AmpC (Ampicillinase C)- β -Lactamasen können eine Cephalosporin-Resistenz verursachen (5).

AVI ist selbst nicht antibiotisch wirksam, hemmt jedoch eine Vielzahl an β -Lactamasen, die zu Resistenzen gegen β -Lactam-Antibiotika führen. Als kompetitiver Inhibitor der β -Lactamase verhindert AVI den Abbau des eigentlichen β -Lactam-Antibiotikums CAZ und kann so die Aktivität von CAZ gegen Bakterien mit solchen Resistenzmechanismen wiederherstellen.

AVI ist der erste Vertreter („first-in-class“) der Klasse von Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitoren. AVI enthält keinen β -Lactam-Ring und bindet kovalent an die β -Lactamase. Anders als bei den älteren β -Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam, die einen β -Lactam-Ring aufweisen und von der β -Lactamase irreversibel zu einem inaktiven Produkt hydrolysiert werden, ist die Bindung von AVI langsam reversibel (siehe Abbildung 1). Löst sich die Bindung, steht AVI erneut als Inhibitor zur Verfügung (8-10).

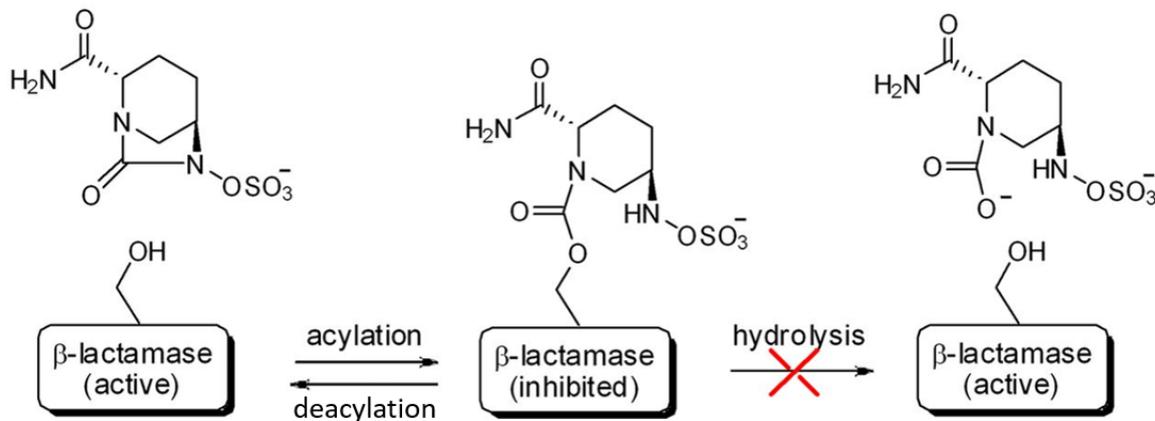


Abbildung 1: Wirkmechanismus von AVI.

Abbildung modifiziert nach (10). Die kovalente Inhibierung der β -Lactamase durch AVI ist reversibel. Durch Deacylierung wird aktives AVI regeneriert, anstatt durch Hydrolyse verbraucht zu werden (8-10). AVI: Avibactam.

Während die älteren β -Lactamase-Inhibitoren nur β -Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A inhibieren, hemmt AVI β -Lactamasen der Klassen A (wie ESBL und Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemasen [KPC]), C (AmpC), sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. Oxacillinase [OXA]-48). AVI inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen). Durch seine Wirksamkeit gegen AmpC-Enzyme, ESBL und in der Klinik relevante Carbapenemasen wie KPC und OXA-48 bietet AVI Schutz vor einer Vielzahl von β -Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen (siehe auch Abbildung 2 und Abbildung 3) (4, 9).

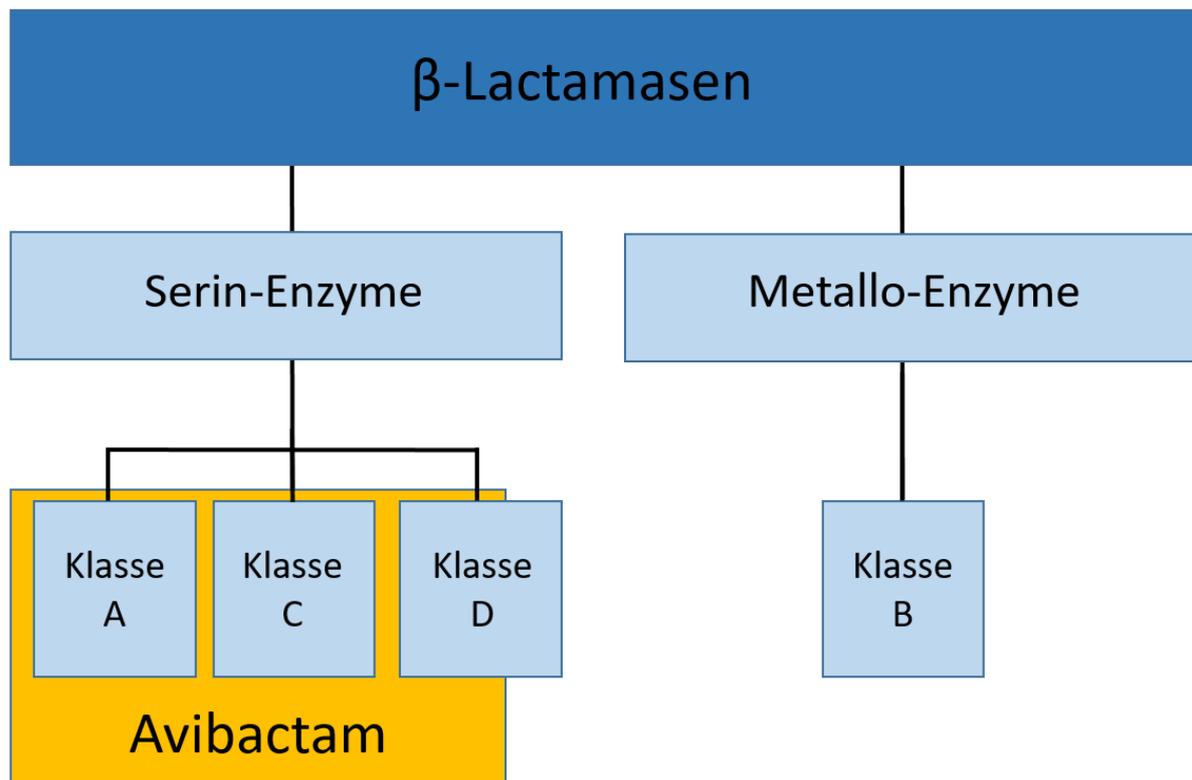


Abbildung 2: Klasseneinteilung der β -Lactamasen und Inhibitionsspektrum von AVI.

Quelle: Eigene Darstellung nach (4, 11). AVI inhibiert sowohl β -Lactamasen der Ambler-Klassifizierung A (wie ESBL und KPC), C (AmpC), sowie einige Enzyme der Klasse D (z. B. OXA-48) und bietet so Schutz vor einer Vielzahl von β -Lactamase-vermittelten Resistenzmechanismen. AVI inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo- β -Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren (4, 9).

AmpC: Ampicillinase C; AVI: Avibactam; ESBL: Extended-Spektrum- β -Lactamasen; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; OXA: Oxacillinase.

		Tazobactam	Avibactam
Klasse A	TEM, SHV	✓	✓
	CTX-M	✓	✓
	KPC	✗	✓
Klasse C	Enterobacteriaceae AmpC	✗	✓
	Pseudomonas AmpC	✗	✓
Klasse D	OXA-48	✗	✓
Klasse B	IMP, VIM, NDM1	✗	✗

Abbildung 3: Wirksamkeit der beiden β -Lactamase-Inhibitoren Tazobactam und AVI gegen ausgewählte β -Lactamasen.

Bedeutung der Symbole: grüner Haken – wirksam, oranger Haken – eingeschränkt wirksam, rotes X – nicht wirksam.

Quellen: (12-16)

AmpC: Ampicillinase C; CTX: Cefotaximase; IMP: Imipenemase; KPC: Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase; NDM: New Delhi Metallo- β -Lactamase; OXA: Oxacillinase; SHV: Sulphydryl Variable; VIM: Verona-Integron-mediated Metallo- β -Lactamase.

In Kombination mit AVI kann CAZ nun auch gegen Bakterien eingesetzt werden, die aufgrund ihrer β -Lactamase-Expression gegen CAZ alleine und/ oder andere Antibiotika resistent sind (17, 18). Durch die Zugabe von AVI wird die Wirksamkeit von CAZ beispielsweise gegenüber Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die ESBL-Enzyme, AmpC- β -Lactamasen und bestimmte Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren, verbessert (19).

Die Hygieneklassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) klassifiziert multiresistente Gram-negative Erreger (MRGN) basierend auf ihrer Resistenz gegenüber 4 Antibiotikagruppen, die primär bei schweren Infektionen eingesetzt werden: Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Bei Vergleich internationaler Publikationen zur Multiresistenz Gram-negativer Stäbchen ist zu beachten, dass die MRGN-Klassifikation als eine für Deutschland gültige Definition der Multiresistenz mit dem Ziel entwickelt wurde, eine einfache und praxisrelevante Definition zu verwenden. Das Akronym MRGN wurde von der KRINKO bewusst zur Abgrenzung von den international vorgeschlagenen Standarddefinitionen gewählt (18, 20). Es werden Gram-negative Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen (3MRGN) und solche mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotikagruppen (4MRGN) unterschieden, wobei bei Nachweis einer Carbapenemase unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung automatisch die Einstufung als

4MRGN erfolgen soll (siehe auch Modul 3A „Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen“, Abschnitt 3.2.1) (21). Als Ursache für die Resistenzen wird neben Mutationen in Topoisomerase-Genen vor allem die Expression von β -Lactamasen genannt (18). Der wichtigste Unterschied zu den 3MRGN besteht bei 4MRGN-Erregern in einer Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (20). *P. aeruginosa* ist in der Lage, verschiedenste Resistenzmechanismen zu erwerben und zu exprimieren. Letztlich können *P. aeruginosa*-Stämme durch Akkumulation unterschiedlichster chromosomaler Mutationen gegen alle klinisch einsetzbaren Antibiotika resistent werden. Daneben kommen erworbene Resistenzgene vor, die Resistenzen u. a. gegen Carbapeneme oder Aminoglykoside vermitteln. Die bei *P. aeruginosa* vorkommenden Carbapenemasen gehören überwiegend in die Klasse der Metallo- β -Lactamasen. Nur etwa 20 % der Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa*-Stämme bilden Carbapenemasen aus (22).

Durch das Auftreten von 4MRGN-Erregern wird selbst die Wirksamkeit von Carbapenem-Antibiotika, die bisher den Goldstandard der systemischen Therapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Erregern darstellten, bedroht, und Therapieentscheidungen werden zunehmend erschwert (9, 23). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Verbreitung von MRGN-Erregern sowohl weltweit als auch in Deutschland deutlich zunimmt (17, 18). Durch den großzügigen Einsatz von Antibiotika – insbesondere von Reservesubstanzen wie Carbapenemen - wurden über die letzten Jahrzehnte multiresistente Erreger selektioniert (9, 24). Der Einsatz von Carbapenemen bei der Behandlung von Infektionen mit ESBL-produzierenden Stämmen führte zu einer zunehmenden Ausbreitung Carbapenemase-produzierender Erreger (25). Dabei ist besonders die merkbare Zunahme von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzieren, besorgniserregend (22). Daher sind alternative Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit schweren Infektionen durch MRGN-Erreger dringend erforderlich (25). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) rät daher dazu, sich bei der Entwicklung neuer Antibiotika auf Wirkstoffe gegen MRGN-Bakterien zu konzentrieren (26). Aufgrund des breiten Inhibitionsspektrums von AVI gegenüber β -Lactamasen (inklusive Carbapenemasen) ist CAZ/AVI insbesondere für den Einsatz gegen 4MRGN-Erreger geeignet und stellt eine der wenigen verfügbaren Therapieoptionen bei diesen Infektionen dar (19).

Mit dem Beschluss vom 20. Januar 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Status von CAZ/AVI als Reserveantibiotikum entsprechend § 35a Absatz 1c SGB V bestätigt (27). Zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c SGB V hat das Robert Koch-Institut (RKI), zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), eine nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern erstellt (Erregerliste) und Kriterien entwickelt (Kriterienliste). Die Erregerliste ist dabei die Grundlage für die Anwendung der Kriterienliste zur Einstufung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Als Grundlage für die Erregerauswahl der nicht abschließenden Erregerliste verwendete das RKI unter anderem die „Pathogen Priority List“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (28). Das Wirkspektrum von CAZ/AVI umfasst multiresistente Enterobacterales sowie multiresistente *P. aeruginosa* und richtet sich damit explizit gegen Erreger, die entsprechend RKI-Erregerliste zur Einordnung als Reserveantibiotikum entscheidend sind. CAZ/AVI erfüllt die Kriterien des RKI und des BfArM

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zur Anerkennung des Reservestatus und wurde vom G-BA als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V anerkannt (27).

CAZ/AVI ist auch international durch die Weltgesundheitsorganisation WHO als Reserveantibiotikum anerkannt. Von der WHO wird CAZ/AVI in ihrer „Model List of Essential Medicines (22st List, 2021)“ (EML) in die Gruppe 3 der Reserveantibiotika eingegliedert (29). Die Krankheitserreger werden darin in 3 Stufen priorisiert: kritisch, hoch und mittel. Die höchste Prioritätsstufe umfasst Enterobacteriaceae (Carbapenem-resistent, Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation) sowie Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. CAZ/AVI ist wirksam gegen die ersten beiden dieser 3 Erregergruppen der höchsten Prioritätsstufe, was seine Relevanz als Reserveantibiotikum verdeutlicht. Aufgrund dieser Wirksamkeit (insbesondere gegen Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*) sowie des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles gehört CAZ/AVI zu den aktuell 8 Antibiotika, die sowohl in der WHO EML 2021 gelistet, als auch im „Access, Watch, Reserve“ (AWaRe) Klassifikationssystem der WHO mit Reservestatus aufgenommen sind (30). Dies bedeutet, dass CAZ/AVI vorrangig als Reserveantibiotikum und nahezu ausschließlich bei Patienten mit schweren Infektionen bei Verdacht auf- bzw. Nachweis von MRGN-Erregern zum Einsatz kommen soll, oder wenn Alternativen versagt haben oder nicht vertragen wurden. Die Anwendung soll streng kontrolliert und, bevorzugt im Rahmen von Antibiotic-Stewardship-Programmen, zur Erhaltung seiner Wirksamkeit und der Vermeidung von Resistenzentwicklung, überwacht werden (31-33).

Das tatsächliche Einsatzgebiet von CAZ/AVI in der klinischen Praxis ist aus den genannten Gründen gegenüber der vom Zulassungstext umfassten Patientenpopulation stark eingeschränkt. In seiner Rolle als Reserveantibiotikum wird CAZ/AVI zur Behandlung von Patienten mit Infektionen durch multiresistente aerobe Gram-negative, insbesondere Carbapenem-resistente Erreger, eingesetzt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CAZ/AVI wird angewendet bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 ^b): [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.			
CAZ/AVI ist auch indiziert für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^c	Nein	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	A
Komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI)	Nein	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	B
Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis	Nein	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	C
Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)	Nein	Erwachsene: 24.06.2016 pädiatrische Patienten: 22.10.2020	D
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem	Nein	Erwachsene: 06.08.2020	E

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																													
Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.																																																
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Siehe Auszüge aus der Fachinformation im Anschluss (Wortlaut der Verweise).</p> <p>c: Anwendungsgebiet A ist die ausschlaggebende Indikation für den Reservestatus von CAZ/AVI und entspricht dem tatsächlichen Anwendungsgebiet von CAZ/AVI.</p> <p>CAZ/AVI: Ceftazidim/Avibactam; cIAI: komplizierte intraabdominelle Infektionen (complicated Intra-Abdominal Infection); cUTI: komplizierte Harnwegsinfektionen (complicated Urinary Tract Infection); HAP: nosokomiale Pneumonie (Hospital-Acquired Pneumonia); VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia).</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <p>Es wird empfohlen, dass CAZ/AVI für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober Gram-negativer Erreger bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Monaten mit begrenzten Behandlungsoptionen nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet wird, der über die entsprechende infektiologische Erfahrung verfügt (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><i>Dosierung bei Erwachsenen mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 ml/min</i></p> <p>Tabelle 1 zeigt die empfohlenen intravenösen Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Dosierungen für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance > 50 ml/min¹</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Infektion</th> <th>Dosis an CAZ/AVI</th> <th>Häufigkeit</th> <th>Infusionsdauer</th> <th>Dauer der Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cIAI^{2,3}</td> <td>2 g/0,5 g</td> <td>alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td>5 bis 14 Tage</td> </tr> <tr> <td>cUTI, einschließlich Pyelonephritis³</td> <td>2 g/0,5 g</td> <td>alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td>5 bis 10 Tage⁴</td> </tr> <tr> <td>HAP/ VAP³</td> <td>2 g/0,5 g</td> <td>alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td>7 bis 14 Tage</td> </tr> <tr> <td>Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen</td> <td>2 g/0,5 g</td> <td>alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td>Dauer der Behandlung abhängig vom Ort der Infektion</td> </tr> <tr> <td>Infektionen aufgrund Gram-negativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen^{2,3}</td> <td>2 g/0,5 g</td> <td>alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td>Orientierung anhand des Schweregrads der Infektion, des Erregers und des klinischen und bakteriologischen Befundes des Patienten⁵</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie. ⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.</p> <p><i>Dosierung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²</i></p> <p>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).</p> <p>Tabelle 2: Empfohlene Dosierungen für pädiatrische Patienten mit einer geschätzten CrCL¹ > 50 ml/min/1,73 m²</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Art der Infektion</th> <th>Altersgruppe</th> <th>Dosis an CAZ/AVI</th> <th>Häufigkeit</th> <th>Infusionsdauer</th> <th>Dauer der Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td rowspan="2">6 Monate bis < 18 Jahre</td> <td rowspan="2">50 mg/kg/ 12,5 mg/kg bis maximal</td> <td>Alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alle 8 Stunden</td> <td>2 Stunden</td> </tr> </tbody> </table>				Art der Infektion	Dosis an CAZ/AVI	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	Art der Infektion	Altersgruppe	Dosis an CAZ/AVI	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung		6 Monate bis < 18 Jahre	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg bis maximal	Alle 8 Stunden	2 Stunden			Alle 8 Stunden	2 Stunden
Art der Infektion	Dosis an CAZ/AVI	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																																												
Art der Infektion	Altersgruppe	Dosis an CAZ/AVI	Häufigkeit	Infusionsdauer	Dauer der Behandlung																																											
	6 Monate bis < 18 Jahre	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg bis maximal	Alle 8 Stunden	2 Stunden																																												
			Alle 8 Stunden	2 Stunden																																												

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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}	3 Monate bis < 6 Monate ⁶	2 g/0,5 g 40 mg/kg/10 mg/kg	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
---	---	--------------------------------	----------------	-----------	---

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 CAZ/AVI einschließen, gefolgt von einer angemessenen oralen Therapie.

⁵ Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI länger als 14 Tage.

⁶ Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit einer Anwendung von CAZ/AVI bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten - < 6 Monaten (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl > 50 - ≤ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Tabelle 3 zeigt die empfohlenen Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dosierung bei Erwachsenen mit CrCl ≤ 50 ml/min

Siehe Tabelle 3. Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die empfohlenen Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit einer geschätzten CrCl ≤ 50 ml/min/1,73 m² entsprechend den verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min)	Dosis an CAZ/AVI ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
Erwachsene	31 bis 50	1 g/0,25 g	alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	0,75 g/0,1875 g	alle 12 Stunden	
	6 bis 15		alle 24 Stunden	
	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³		alle 48 Stunden	

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

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

³ CAZ und AVI werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.

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

Siehe Tabelle 4.

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

Altersgruppe	Geschätzte CrCl (ml/min/1,73 m ²)	Dosis an CAZ/AVI ²	Häufigkeit	Infusionsdauer
Pädiatrische Patienten im Alter von 2 Jahren bis < 18 Jahren	31 bis 50	25 mg/kg/6,25 mg/kg bis maximal 1 g/0,25 g	Alle 8 Stunden	2 Stunden
	16 bis 30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg	Alle 12 Stunden	
	6 bis 15		Alle 24 Stunden	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	ESRD (terminale Niereninsuffizienz) einschließlich unter Hämodialyse ³	bis maximal 0,75 g/0,1875 g	Alle 48 Stunden	
¹ Geschätzte CrCL unter Verwendung der revidierten Schwartz-Formel. ² Die Dosierungsempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen (siehe Abschnitt 5.2). ³ CAZ und AVI werden durch Hämodialyse entfernt (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die Dosierung von CAZ/AVI an Dialyse-Tagen sollte nach Beendigung der Hämodialyse erfolgen.				

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

Siehe Tabelle 5.

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

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

¹ Berechnet mithilfe der revidierten Schwartz-Formel.

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

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

Leberinsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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 CAZ/AVI unverzüglich beendet werden. Geeignete Notfallmaßnahmen sind einzuleiten. Vor Therapiebeginn sollte festgestellt werden, ob der Patient Überempfindlichkeitsreaktionen gegen CAZ, 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 CAZ/AVI mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Unter CAZ/AVI 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 CAZ/AVI auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte ein Abbruch der Therapie mit CAZ/AVI und die Einleitung einer spezifischen Therapie von Clostridioides difficile in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Niereninsuffizienz:

CAZ und AVI 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 CAZ 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 CAZ/AVI 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 CAZ/AVI erhielten, eine DAGT-Serokonversion sehr häufig auftrat (der geschätzte Serokonversionsbereich betrug über alle Phase-III-Studien hinweg 3,2 %-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 CAZ/AVI auftritt, nicht ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen während oder nach der Behandlung mit CAZ/AVI eine Anämie auftritt, sollten im Hinblick auf diese Möglichkeit untersucht werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Limitationen der klinischen Daten

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

Komplizierte intraabdominale 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 4,0 % hatten zu Studienbeginn eine Bakteriämie. Todesfälle traten bei 2,1 % (18/ 857) der Patienten auf, die CAZ/AVI 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 CAZ/AVI und Metronidazol erhielten und bei 6,8 % (4/ 59) der Patienten, die Meropenem erhielten. Die Patienten mit einer CrCl 30-50 ml/min erhielten eine geringere Dosis von CAZ/AVI 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 beatmungsassoziiierter 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 (5,0 %) eine Bakteriämie.

Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen

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

Wirkspektrum von CAZ/AVI

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

Nicht-empfindliche Erreger

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

Interferenz mit Labortests

CAZ kann Kupfer-Reduktionsmethoden (Benedict-Probe, Fehling-Probe, Clinitest) zum Nachweis einer Glykosurie beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen. CAZ 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. CAZ/AVI wird als Arzneimittel mit hohem Natriumgehalt eingestuft. Dies sollte bei der Anwendung von CAZ/AVI bei Patienten, die eine natriumarme Diät befolgen, berücksichtigt werden. CAZ/AVI 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 im Alter von 3 Monaten bis unter 12 Monaten. Bei der Berechnung des Verabreichungsvolumens der Dosis ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 3.4.9 und 6.6).

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Beta-Lactam-Antibiotika, Cephalosporine der 3. Generation, ATC-Code: J01DD52

Wirkmechanismus

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

Resistenz

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

Antibakterielle Wirkung in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen

Weder eine Synergie noch ein Antagonismus wurde in *in-vitro*-Arzneimittel-Kombinationsstudien mit CAZ/AVI 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 CAZ/AVI sind folgende:

Erreger	empfindlich	resistent
---------	-------------	-----------

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a						
<table border="1"> <tr> <td>Enterobacterales</td> <td>≤ 8 mg/l</td> <td>> 8 mg/l</td> </tr> <tr> <td>Pseudomonas aeruginosa</td> <td>≤ 8 mg/l</td> <td>> 8 mg/l</td> </tr> </table>	Enterobacterales	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l	Pseudomonas aeruginosa	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l			
Enterobacterales	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l							
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l							
<p><u>Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge</u></p> <p>Es wurde gezeigt, dass die antimikrobielle Wirkung von CAZ gegenüber spezifischen Pathogenen am besten mit dem prozentualen Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration korreliert, die über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von CAZ/AVI liegt, bezogen auf ein Dosierungsintervall (%fT >MHK von CAZ/AVI). Bei AVI ist der PK-PD-Index der prozentuale Zeitraum der freien Arzneimittelkonzentration, die die Grenzwertkonzentration überschreitet, bezogen auf ein Dosierungsintervall (%fT >C₇).</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Pathogene</u></p> <p>Die Wirksamkeit gegen die folgenden Pathogene, die <i>in vitro</i> empfindlich gegenüber CAZ/AVI waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen.</p> <p>Komplizierte intraabdominelle Infektionen</p> <p>Gram-negative Mikroorganismen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citrobacter freundii • Enterobacter cloacae • Escherichia coli • Klebsiella oxytoca • Klebsiella pneumoniae • Pseudomonas aeruginosa <p>Komplizierte Harnwegsinfektionen</p> <p>Gram-negative Mikroorganismen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Proteus mirabilis • Enterobacter cloacae • Pseudomonas aeruginosa <p>Nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien</p> <p>Gram-negative Mikroorganismen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterobacter cloacae • Escherichia coli • Klebsiella pneumoniae • Proteus mirabilis • Serratia marcescens • Pseudomonas aeruginosa <p>Die klinische Wirksamkeit gegen die im Folgenden genannten Pathogene, die relevant für die zugelassenen Indikationen sind, wurde bisher nicht nachgewiesen, obgleich <i>in-vitro</i>-Studien vermuten lassen, dass sie bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber CAZ/AVI sein könnten.</p> <p>Gram-negative Mikroorganismen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citrobacter koseri • Enterobacter aerogenes • Morganella morganii • Proteus vulgaris • Providencia rettgeri <p><i>In-vitro</i>-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber CAZ/AVI sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent) • Anaerobier • Enterococcus spp. • Stenotrophomonas maltophilia • Acinetobacter spp. <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>CAZ/AVI wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 18 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 CAZ/AVI (+/- 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 CAZ/AVI 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 CAZ/AVI 79,6 % (43/ 54), verglichen mit 60,9 % (14/ 23) bei Anwendung von Cefepim. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CAZ/AVI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder in mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von cIAI, cUTI, Pneumonien und Gram-negativen bakteriellen Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>									

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die aktuelle Fachinformation von CAZ/AVI zugrunde (4).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf Daten der internen Datenbanken von PFIZER PHARMA GmbH. Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation entnommen.

Für Abschnitt 2.2

Angaben zum Wirkmechanismus von CAZ/AVI wurden anhand der aktuellen Fachinformation sowie anhand von in einer orientierenden Handsuche identifizierten Sekundärliteratur (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med. 2006;119(6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
2. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Ceftazidim Kabi 0,5 g/1 g. Stand: August 2015.
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Ceftazidim Kabi 2 g. Stand: August 2015.
4. Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
5. Robert Koch-Institut (RKI). ESBL und AmpC: β -Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. Epidemiologisches Bulletin. 2007;28.
6. Witte W, Mielke M, Robert Koch-Institut (RKI). β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum - Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. 2003.
7. Rohde H, Angermair S, Huber K. Multiresistente Infektionserreger: Gramnegative Bakterien – eine zunehmende Herausforderung. 2019.
8. Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(29):11663-8.
9. Lahiri SD, Johnstone MR, Ross PL, McLaughlin RE, Olivier NB, Alm RA. Avibactam and class C beta-lactamases: mechanism of inhibition, conservation of the binding pocket, and implications for resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(10):5704-13.
10. Lahiri SD, Mangani S, Durand-Reville T, Benvenuti M, De Luca F, Sanyal G, et al. Structural insight into potent broad-spectrum inhibition with reversible recyclization mechanism: avibactam in complex with CTX-M-15 and Pseudomonas aeruginosa AmpC beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(6):2496-505.
11. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2015;46(3):266-71.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with beta-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):86-9.
13. Bush K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):483-93.
14. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):160-201.
15. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PR, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73(2):159-77.
16. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):234-41.
17. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Pena Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P. Entwicklung der Resistenzsituation in Deutschland. Wo stehen wir wirklich? *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017;112(3):186-91.
18. Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl*. 2012;55:1311-54.
19. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). S2k Leitlinie - Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Update 2018. 2. Aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. 2019.
20. Hagel S, Stallmach A, Keller P, Pletz M. Multiresistente Erreger. *Zentralbl Chir*. 2015;140(4):417-25. Multiresistente Erreger.
21. Robert Koch-Institut (RKI). Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epidemiologisches Bulletin*. 2019;9:82-3.
22. Robert Koch Institut (RKI). Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger 2020. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021. 36 Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/29/Art_03.html. [Zugriff am: 23.02.2022]
23. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer K-P, Chakraborty T. Therapieoptionen bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:345-52.
24. Fauler J. Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz. 2014.
25. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661-73.
26. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V wegen des Status als Reserveantibiotikum gemäß § 35a Absatz 1c SGB V –

- Ceftazidim/Avibactam. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8184/2022-01-20_AM-RL_Freistellung_Ceftazidim-Avibactam_R-001_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.02.2022]
28. Robert Koch-Institut (RKI). Freistellung von Reserveantibiotika von der Nutzenbewertung nach § 35A SGB V. Nicht abschließende Liste von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern und Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum nach § 35A Absatz 1 SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.02.2022]
 29. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines - 22st List 2021 [23.02.2022]; Verfügbar unter: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/#>.
 30. World Health Organization (WHO). The 2021 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. WHO/HMP/HPS/EML/2021.04. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 31. Sharland M, Pulcini C, Harbarth S, Zeng M, Gandra S, Mathur S, et al. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):18-20.
 32. World Health Organization (WHO). The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172>. [Zugriff am: 23.02.2022]
 33. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 – update 2018. 2018.