



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION

Zavicefta® 2 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de la ceftazidime sous forme pentahydratée équivalent à 2 g de ceftazidime et de l'avibactam sous forme sodique équivalent à 0,5 g d'avibactam.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 167,3 mg de ceftazidime et 41,8 mg d'avibactam (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation).

Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 6,44 mmol de sodium (environ 148 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre blanche à jaune.

DONNÉES CLINIQUES

• Indications thérapeutiques

Zavicefta est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques) :

- Infections intra-abdominales compliquées (IIAc)
- Infections des voies urinaires compliquées (IVUc), dont les pyélonéphrites
- Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

Zavicefta est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées (voir rubriques Posologies et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

• **Posologie et mode d'administration**

Il est recommandé que Zavicefta soit utilisé pour le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées, uniquement après avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Posologie

Le Tableau 1 indique la posologie recommandée en administration intraveineuse pour des patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 51 ml/min (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Tableau 1 Posologie recommandée en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≥ 51 ml/min¹

Type d'infection	Dose de ceftazidime/avibactam	Fréquence	Durée de la perfusion	Durée du traitement
I/A compliquées ^{2, 3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-14 jours
IVU compliquées, dont pyélonéphrites ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	5-10 jours ⁴
Pneumonies nosocomiales, dont PAVM ³	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	7-14 jours
Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées ^{2, 3}	2 g/0,5 g	Toutes les 8 heures	2 heures	Guidée par la sévérité de l'infection, la(les) bactérie(s) et l'évolution clinique et bactériologique du patient ⁵

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² A utiliser en association avec le métronidazole si des bactéries anaérobies sont connues ou suspectées d'être impliquées dans l'infection



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

³ A utiliser en association avec un antibiotique actif sur les pathogènes Gram-positif s'ils sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection

⁴ La durée totale mentionnée peut inclure Zavicefta administré par voie intraveineuse suivi d'un traitement oral approprié

⁵ L'expérience relative à l'utilisation de Zavicefta pendant plus de 14 jours est très limitée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr estimée entre ≥ 51 et ≤ 80 ml/min) (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Le Tableau 2 indique les adaptations posologiques recommandées chez les patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Tableau 2 Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min¹

ClCr estimée (ml/min)	Schéma posologique ²	Fréquence	Durée de la perfusion
31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2 heures
16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2 heures
6-15	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2 heures
IRT incluant l'hémodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2 heures

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques Surdosage et Propriétés pharmacocinétiques). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zavicefta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zavicefta est administré par perfusion intraveineuse de 120 minutes dans un volume de perfusion de 100 ml.



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

● **Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la classe des céphalosporines.

Hypersensibilité sévère (par exemple réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des β -lactamines (par exemple, pénicillines, monobactames ou carbapénèmes).

● **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir (voir rubriques Contre-indications et Effets indésirables). En cas de réactions d'hypersensibilité, le traitement par Zavicefta doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Avant l'instauration du traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la ceftazidime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre antibiotique de la famille des β -lactamines. Des précautions doivent être prises si la ceftazidime/avibactam est administrée à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité non sévère aux pénicillines, aux monobactames ou aux carbapénèmes.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée avec la ceftazidime/avibactam et sa sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Zavicefta (voir rubrique Effets indésirables). L'arrêt du traitement par Zavicefta et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Insuffisance rénale

La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par les reins. Par conséquent, la posologie doit être réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir rubrique Posologies et mode d'administration). Des séquelles neurologiques, incluant des tremblements, myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma, ont été occasionnellement rapportées avec la ceftazidime dans des cas où la posologie n'a pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance étroite de la clairance de la créatinine estimée est conseillée. Chez certains patients, particulièrement au début du traitement de leur infection, la clairance de la créatinine estimée d'après la créatininémie peut changer rapidement.

Néphrotoxicité

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale.

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Une positivité du test direct à l'antiglobuline (TDA ou test de Coombs) s'observe avec l'utilisation de la ceftazidime/avibactam qui peut interférer avec le test de compatibilité sanguine et/ou provoquer une anémie hémolytique auto-immune induite par les médicaments (voir rubrique Effets indésirables). Si la séroconversion du TDA chez des patients recevant Zavicefta a été très fréquente dans les études cliniques (les valeurs moyennes estimées des séroconversions au cours des études de phase 3 variaient de 3.2 à 20.8 % chez les patients qui avaient un test de Coombs négatif à l'inclusion et au moins à un test de suivi), aucun signe d'hémolyse n'a été observé chez les patients ayant eu un résultat positif au TDA sous traitement. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par Zavicefta ne peut être exclue. Cette éventualité devra être explorée chez les patients développant une anémie pendant ou après un traitement par Zavicefta.

Limites des données cliniques

Les études cliniques d'efficacité et de sécurité de Zavicefta ont été conduites dans les IIAC, les IVUc et les PN (y compris les PAVM).

Infections intra-abdominales compliquées

Dans deux études menées chez des patients ayant une IIAC, le diagnostic le plus fréquent (environ 42 %) était une perforation de l'appendice ou un abcès péri-appendiculaire. Environ 87 % des patients avaient un score APACHE II \leq 10 et 4,0 % avaient une bactériémie à l'inclusion. Des décès sont survenus chez 2,1 % (18/857)



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 1,4 % (12/863) des patients ayant reçu du méropénème.

Dans le sous-groupe de patients ayant à l'inclusion une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min, des décès sont survenus chez 16,7 % (9/54) des patients ayant reçu Zavicefta et du métronidazole et chez 6,8 % (4/59) des patients ayant reçu du méropénème. Les patients avec une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min ont reçu une dose plus faible de Zavicefta que celle actuellement recommandée pour les patients de ce sous-groupe.

Infections des voies urinaires compliquées

Dans deux études menées chez des patients ayant une IVUc, 381/1091 (34,9 %) des patients ont été inclus avec une IVUc sans pyélonéphrite alors que 710 (65,1%) ont été inclus avec une pyélonéphrite aiguë (population mMITT). Un total de 81 patients avec IVUc (7,4 %) avait une bactériémie à l'inclusion.

Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Dans une seule étude menée chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale, 280/808 (34,7 %) avaient une PAVM et 40/808 (5,0 %) avaient une bactériémie à l'inclusion.

Patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées

L'utilisation de la ceftazidime/avibactam pour traiter les patients présentant des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour qui les options thérapeutiques sont limitées, est basée sur l'expérience avec la ceftazidime seule et sur les analyses de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique de la ceftazidime/avibactam (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Spectre d'activité de la ceftazidime/avibactam

La ceftazidime a peu ou aucune activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et des anaérobies (voir rubriques Posologies et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

L'avibactam est un inhibiteur de nombreuses enzymes qui inactivent la ceftazidime, dont les β -lactamases de classe Ambler A et C. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) et n'est pas capable d'inhiber beaucoup d'enzymes de classe D (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Organismes non sensibles

L'utilisation prolongée peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles (par exemple entérocoques, champignons), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

Interactions avec les tests de laboratoire



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

La ceftazidime peut interférer avec les réactifs contenant du cuivre (solutions de Benedict, de Fehling, Clinitest) utilisées pour la détection de la glycosurie conduisant à des faux positifs. La ceftazidime n'interfère pas avec les tests enzymatiques de mesure de la glycosurie.

Régime contrôlé en sodium

Chaque flacon contient au total 6,44 mmol de sodium (environ 148 mg). Ceci doit être pris en compte lors de l'administration de Zavicefta à des patients qui suivent un régime hyposodé.

● **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

In vitro, l'avibactam est un substrat des transporteurs OAT1 et OAT3 ce qui peut contribuer à la captation active de l'avibactam dans le compartiment sanguin et, de ce fait, affecter son excrétion. Le probénécide (un puissant inhibiteur des transporteurs OAT) inhibe cette captation de 56 % à 70 % *in vitro* et de ce fait pourrait modifier l'élimination de l'avibactam. Aucune étude clinique d'interaction de l'avibactam et du probénécide n'ayant été conduite, l'administration concomitante d'avibactam et de probénécide est déconseillée.

L'avibactam n'a pas montré d'inhibition significative des enzymes du cytochrome P450 *in vitro*. L'avibactam et la ceftazidime n'ont montré aucune induction du cytochrome P450 *in vitro* aux concentrations cliniquement pertinentes. L'avibactam et la ceftazidime n'inhibent pas les principaux transporteurs rénaux ou hépatiques aux concentrations cliniquement pertinentes, le potentiel d'interaction via ces mécanismes est de ce fait estimé faible.

Les données cliniques ont montré qu'il n'y pas d'interaction entre la ceftazidime et l'avibactam, ni entre la ceftazidime/avibactam et le métronidazole.

Autres types d'interaction

Le traitement concomitant par de fortes doses de céphalosporines et de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les diurétiques puissants (par exemple furosémide) peut entraîner une altération de la fonction rénale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Le chloramphénicol est un antagoniste *in vitro* de la ceftazidime et d'autres céphalosporines. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue, mais compte tenu de la possibilité d'antagonisme *in vivo*, cette association médicamenteuse doit être évitée.

● **Fertilité, Grossesse et allaitement**

Grossesse



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Les études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction sans signe d'effets tératogènes (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

La ceftazidime/avibactam doit être uniquement utilisée pendant la grossesse si le bénéfice attendu est supérieur aux risques.

Allaitement

La ceftazidime est excrétée dans le lait maternel en faibles quantités. On ne sait pas si l'avibactam est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la ceftazidime/avibactam en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les effets de la ceftazidime/avibactam sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Aucune donnée n'est disponible à partir des études effectuées chez l'animal avec la ceftazidime. Les études effectuées chez l'animal avec l'avibactam n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

● **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Des effets indésirables peuvent survenir (par exemple étourdissements) et influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après administration de Zavicefta (voir rubrique Effets indésirables).

● **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Dans sept études cliniques de phase II et de phase III, 2024 patients adultes ont été traités par Zavicefta. Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par Zavicefta ont été un test direct de Coombs positif, des nausées et des diarrhées. Les nausées et les diarrhées ont été généralement d'intensité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la ceftazidime seule et/ou identifiés au cours des études cliniques de phase II et de phase III menées avec Zavicefta. Les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes. Les catégories de fréquence prennent en compte



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

les effets indésirables et/ou les anomalies biologiques potentiellement cliniquement significatives, et sont définies conformément aux conventions suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose (dont candidose vulvovaginale et candidose orale)	Colite à <i>Clostridium difficile</i> Colite pseudomembraneuse		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Test direct de Coombs positif	Eosinophilie Thrombocytose Thrombopénie	Neutropénie Leucopénie Lymphocytose		Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux		Céphalées Sensations vertigineuses	Paresthésies		
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Douleur abdominale Nausées Vomissements	Dysgueusie		



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation des phosphatases alcalines Augmentation des gamma-glutamyltransférases Augmentation des lactates déshydrogénases			Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption maculo-papuleuse Urticaire Prurit			Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioedème Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie Augmentation de l'urémie Insuffisance rénale aiguë	Néphrite tubulo-interstitielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Thrombose au site de perfusion Phlébite au site de perfusion Fièvre			

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

• **Surdosage**

Le surdosage en ceftazidime/avibactam peut entraîner des séquelles neurologiques incluant encéphalopathie, convulsions et coma, liées à la composante ceftazidime.



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Les taux sériques de ceftazidime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, 55 % de la dose d'avibactam ont été éliminés.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

• Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, ceftazidime, associations, Code ATC : J01DD52

Mécanisme d'action

La ceftazidime inhibe la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), ce qui provoque la lyse et la mort de la bactérie. L'avibactam est un inhibiteur de β -lactamases non- β -lactamine qui agit en formant un complexe covalent avec l'enzyme, qui est stable à l'hydrolyse. Il inhibe les β -lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B (métallo- β -lactamases) et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D.

Résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter la ceftazidime/avibactam sont notamment les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes β -lactamases réfractaires à l'inhibition par l'avibactam et capables d'hydrolyser la ceftazidime.

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Aucune synergie ou antagonisme n'a été démontré dans les études d'interaction *in vitro* avec la ceftazidime/avibactam et le métronidazole, la tobramycine, la lévofloxacine, la vancomycine, le linézolide, la colistine et la tigécycline.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ceftazidime/avibactam établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Organismes	Sensibles	Résistants
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Pour la ceftazidime, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de la ceftazidime/avibactam vis-à-vis d'une bactérie pathogène spécifique entre deux administrations (% fT > CMI de la ceftazidime/avibactam) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne de la ceftazidime. Pour l'avibactam, le paramètre PK-PD est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre de l'avibactam se situe au-dessus d'une valeur seuil entre deux administrations (% fT > C_T).

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans les études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes suivantes, celles-ci étant *in vitro* sensibles à la ceftazidime/avibactam.

Infections intra-abdominales compliquées

Bactéries à Gram négatif

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

Infections des voies urinaires compliquées

Bactéries à Gram négatif

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

Pneumonies nosocomiales dont pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Bactéries à Gram négatif

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

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la ceftazidime/avibactam en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

Bactéries à Gram négatif

- *Citrobacter koseri*



MENTIONS LEGALES LONGUES

ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

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

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à la ceftazidime/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la pénicilline)
- Bactéries anaérobies
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zavicefta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections intra-abdominales, des infections des voies urinaires, des pneumonies et des infections bactériennes à Gram négatif (voir rubrique Posologies et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

• **Propriétés pharmacocinétiques**

Distribution

La liaison de la ceftazidime et de l'avibactam aux protéines humaines est respectivement de 10 % et 8 % environ. Les volumes de distribution de la ceftazidime et de l'avibactam à l'état d'équilibre ont été respectivement de 22 l et 18 l environ, chez des adultes sains après l'administration de doses répétées de 2000 mg/500 mg de ceftazidime/avibactam perfusées sur une période de 2 heures toutes les 8 heures. La ceftazidime et l'avibactam pénètrent tous les deux dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) bronchique humain dans une proportion similaire, avec des concentrations égales à 30 % environ de celles du plasma. Les profils de concentrations en fonction du temps sont similaires pour le LRE et le plasma.

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique intacte par la ceftazidime est faible. Des concentrations de ceftazidime de 4 à 20 mg/l, voire supérieures sont atteintes dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique par l'avibactam n'a pas été étudiée en clinique ; toutefois, chez des lapins avec des méninges inflammées, les expositions du LCR à la ceftazidime et à l'avibactam ont représenté respectivement 43 % et 38 % des ASC plasmatiques. La ceftazidime franchit facilement le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

La ceftazidime n'est pas métabolisée. Aucun métabolisme de l'avibactam n'a été observé dans des préparations hépatiques humaines (microsomes et hépatocytes). L'avibactam inchangé a été le principal composant lié au médicament retrouvé dans le plasma humain et dans les urines après l'administration de [¹⁴C]-avibactam.

Elimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de la ceftazidime et de l'avibactam est d'environ 2 h après administration intraveineuse. La ceftazidime est excrétée dans les urines sous forme inchangée par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose sont retrouvées dans les urines dans les 24 h. L'avibactam est excrété dans les urines sous forme inchangée, avec une clairance rénale d'environ 158 ml/min, suggérant une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. Environ 97 % de la dose d'avibactam sont retrouvés dans les urines, 95 % dans les 12 h. Moins de 1 % de la ceftazidime est excrété par voie biliaire et moins de 0,25 % de l'avibactam est excrété dans les fèces.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la ceftazidime et de l'avibactam sont approximativement linéaires sur l'intervalle de doses étudié (50 mg à 2000 mg) après une administration unique par voie intraveineuse. Aucune accumulation notable de ceftazidime ou d'avibactam n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses de 2000 mg/500 mg de ceftazidime/avibactam administrées toutes les 8 heures pendant un maximum de 11 jours chez des adultes sains présentant une fonction rénale normale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination de la ceftazidime et de l'avibactam est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Les augmentations moyennes de l'ASC de l'avibactam sont respectivement de 3,8 fois et 7 fois chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (voir rubrique Posologies et mode d'administration).

Insuffisance hépatique

La présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients ayant reçu 2 g de ce médicament par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant 5 jours, à condition que la fonction rénale n'ait pas été altérée. La pharmacocinétique de la ceftazidime chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie. La pharmacocinétique de l'avibactam n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Dans la mesure où la ceftazidime et l'avibactam ne semblent pas faire l'objet d'un métabolisme hépatique significatif, la clairance systémique de l'une ou l'autre des



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

substances actives ne devrait pas être significativement affectée par une insuffisance hépatique.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Une clairance réduite de la ceftazidime a été observée chez les patients âgés, laquelle était principalement due à la diminution de la clairance rénale de la ceftazidime liée à l'âge. La demi-vie d'élimination moyenne de la ceftazidime allait de 3,5 et 4 heures après administration d'un bolus intraveineux d'une dose de 2 g toutes les 12 heures chez des patients âgés de 80 ans ou plus.

Après l'administration d'une dose unique de 500 mg d'avibactam sous forme de perfusion IV de 30 minutes, les patients âgés ont présenté une demi-vie d'élimination terminale de l'avibactam plus lente, qui pourrait être attribuée à la diminution de la clairance rénale liée à l'âge.

Sexe et groupe ethnique

La pharmacocinétique de la ceftazidime/avibactam n'est pas significativement modifiée par le sexe ni le groupe ethnique.

• **Données de sécurité préclinique**

Ceftazidime

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec la ceftazidime.

Avibactam

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec l'avibactam.

Toxicité sur la reproduction

Chez des lapines en gestation ayant reçu l'avibactam à des doses de 300 et 1000 mg/kg/jour, il y a eu une diminution proportionnelle à la dose du poids moyen des fœtus et un retard d'ossification, potentiellement liés à une toxicité maternelle. Les niveaux d'exposition plasmatique à la NOAEL maternelle et fœtale (100 mg/kg/jour) indiquent des marges de sécurité modérées à faibles.

Chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur le développement embryofœtal ou la fertilité. Après l'administration d'avibactam pendant toute la gestation et la lactation chez des rates, il n'y a eu aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement des petits ; il y a toutefois eu une augmentation de l'incidence de dilatation du bassin du rein et des uretères chez moins de 10 % des rats nouveau-



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

nés à des expositions maternelles supérieures ou égales à environ 1,5 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

- **Liste des excipients**

Carbonate de sodium (anhydre)

- **Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation.

- **Durée de conservation**

Poudre sèche :

3 ans.

Après reconstitution :

Le flacon reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant une période maximale de 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivie d'une période maximale de 12 heures suivantes à une température maximale ne dépassant pas 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation et après reconstitution et dilution, sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 C et 8 C, sauf si sa reconstitution et sa dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

- **Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique Durée de conservation.

- **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 20 ml en verre (Type 1) fermé par un bouchon en caoutchouc (halobutylque) et serti avec une capsule en aluminium.



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Le médicament se présente en boîte de 10 flacons.

•Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et la solution concentrée obtenue doit alors être immédiatement diluée avant utilisation. La solution reconstituée est une solution jaune pâle exempte de particule.

Des techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.

1. Introduire l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon et injecter 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables.
2. Retirer l'aiguille et bien secouer le flacon pour obtenir une solution limpide.
3. Ne pas insérer d'aiguille d'évacuation des gaz jusqu'à complète dissolution du produit. Insérer une aiguille de libération des gaz dans le bouchon du flacon pour évacuer la pression interne.
4. Transférer immédiatement l'intégralité (environ 12,0 ml) de la solution reconstituée dans une poche pour perfusion. Des doses réduites peuvent être obtenues par le transfert d'un volume approprié de la solution reconstituée dans une poche pour perfusion, sur la base d'une teneur en ceftazidime et en avibactam de respectivement 167,3 mg/ml et 41,8 mg/ml. Une dose de 1000 mg/250 mg ou de 750 mg/187,5 mg est obtenue avec des aliquotes respectivement de 6,0 ml et 4,5 ml.

Remarque : afin de préserver le caractère stérile du produit, il est important que l'aiguille d'évacuation des gaz ne soit pas insérée dans le bouchon du flacon avant dissolution du produit.

La poudre de ceftazidime/avibactam doit être reconstituée avec 10 ml d'eau pour préparations injectables stérile. Après reconstitution, le flacon doit être agité pour dissoudre la poudre. Une poche pour perfusion peut contenir l'une des solutions suivantes : solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml et de glucose à 25 mg/ml (chlorure de sodium à 0,45 % et glucose à 2,5 %) ou solution de Ringer lactate. Une poche pour perfusion de 100 ml peut être utilisée pour préparer la perfusion, basée sur les volumes nécessaires pour le patient. L'intervalle total de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la préparation de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 30 minutes.

Chaque flacon est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

•Numéro d'AMM, prix et conditions de prescription et délivrance

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion – flacon (verre) – boîte de 10 flacons, n° 34009 300 630 6 4 (EU/1/16/1109/001).



MENTIONS LEGALES LONGUES
ZAVICEFTA® 2 G/0,5 G, POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Liste I.
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Agréé aux collectivités.

EXPLOITANT :

PFIZER PFE – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40.

® : marque déposée.

Date de révision du texte: 23/02/2017.

Référence interne Pfizer : Version n° **002-02/17**