

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zavicefta 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat ceftazidimpentahydraat equivalent aan 2 g ceftazidim en avibactamnatrium equivalent aan 0,5 g avibactam.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 167,3 mg ceftazidim en 41,8 mg avibactam (zie rubriek 6.6).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 6,44 mmol natrium (ongeveer 148 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Een wit tot geel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zavicefta is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties (*complicated Intra-Abdominal Infection*, cIAI)
- Gecompliceerde urineweginfecties (*complicated Urinary Tract Infection*, cUTI), waaronder pyelonefritis
- In het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, HAP), waaronder ventilator-geassocieerde pneumonie (*ventilator associated pneumonia*, VAP)

Zavicefta is ook geïndiceerd voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het adequate gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om Zavicefta, alleen na overleg met een arts die adequate ervaring heeft in de behandeling van infectieuze aandoeningen, te gebruiken voor de behandeling van infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij volwassen patiënten met beperkte behandelopties (zie rubriek 4.4).

Dosering

Tabel 1 geeft de aanbevolen intraveneuze dosering weer voor patiënten met een geschatte creatinineklaring (CrCL) ≥ 51 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Tabel 1 Aanbevolen intraveneuze dosering voor patiënten met een geschatte CrCL ≥ 51 ml/min¹

Infectietype	Dosis ceftazidim/avibactam	Frequentie	Infusietijd	Behandelingsduur
Gecompliceerde IAI ^{2,3}	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	5-14 dagen
Gecompliceerde UTI, waaronder pyelonefritis ³	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	5-10 dagen ⁴
In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder VAP ³	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	7-14 dagen
Infecties als gevolg van aerobe, Gram-negatieve organismen bij patiënten met beperkte behandelingsopties ^{2,3}	2 g/0,5 g	Elke 8 uur	2 uur	Op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische voortgang van de patiënt ⁵

¹ CrCL is geschat aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule

² Dient te worden gebruikt in combinatie met metronidazol wanneer anaerobe pathogenen bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces

³ Dient te worden gebruikt in combinatie met een antibacterieel middel actief tegen Gram-positieve pathogenen wanneer deze bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces

⁴ De getoonde totale duur kan bestaan uit intraveneus toegediende Zavicefta gevolgd door een geschikte orale therapie ⁵ Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van Zavicefta gedurende meer dan 14 dagen

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (geschatte CrCL ≥ 51 - ≤ 80 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Tabel 2 geeft de aanbevolen dosisaanpassingen weer voor patiënten met een geschatte CrCL ≤ 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Tabel 2 Aanbevolen intraveneuze doses voor patiënten met een geschatte CrCL ≤ 50 ml/min¹

Geschatte CrCL (ml/min)	Doseringsschema ²	Frequentie	Infusietijd
31-50	1 g/0,25 g	Elke 8 uur	2 uur
16-30	0,75 g/0,1875 g	Elke 12 uur	2 uur
6-15	0,75 g/0,1875 g	Elke 24 uur	2 uur
Eindstadium nierziekte, waaronder met hemodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Elke 48 uur	2 uur

¹ CrCL is geschat aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule

² De dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op farmacokinetische modellen

³ Ceftazidim en avibactam worden via hemodialyse verwijderd (zie rubrieken 4.9 en 5.2). Toediening van Zavicefta moet op dagen van hemodialyse plaatsvinden ná voltooiing van de hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Zavicefta wordt via intraveneuze infusie gedurende 120 minuten toegediend met een infusievolume van 100 ml.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor antibacteriële middelen uit de cefalosporine-klasse.

Ernstige overgevoeligheid (bijvoorbeeld anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor antibacteriële middelen uit andere β -lactam-classes (bijvoorbeeld penicillines, monobactams of carbapenems).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Als zich overgevoeligheidsreacties voordoen, moet de behandeling met Zavicefta onmiddellijk worden stopgezet en moeten geschikte noodmaatregelen worden getroffen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet worden vastgesteld of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van overgevoeligheidsreacties op ceftazidim, andere cefalosporines of antibacteriële middelen uit andere β -lactam-classes. Voorzichtigheid is geboden wanneer ceftazidim/avibactam wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheid voor penicillines, monobactams of carbapenems.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

Clostridium difficile-geassocieerde diarree is gemeld met ceftazidim/avibactam en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Met deze diagnose moet rekening gehouden worden bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van Zavicefta (zie rubriek 4.8). Stopzetten van de therapie met Zavicefta en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Er mogen geen geneesmiddelen worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Nierinsufficiëntie

Aangezien ceftazidim en avibactam via de nieren worden uitgescheiden, moet de dosis worden gereduceerd naargelang de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Neurologische gevolgen, waaronder tremor, myoclonus, niet-convulsieve status epilepticus, convulsies, encefalopathie en coma,

zijn soms gemeld met ceftazidim wanneer de dosis niet werd gereduceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie wordt nauwgezette monitoring van de geschatte creatinineklaring aangeraden. Bij sommige patiënten kan de creatinineklaring geschat op basis van serumcreatinine snel veranderen, met name in een vroeg stadium van behandeling van de infectie.

Nefrotoxiciteit

Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporines en nefrotoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycosides of krachtige diuretica (bijvoorbeeld furosemide), kan een nadelige invloed hebben op de nierfunctie.

Directe antiglobulinetest (DAGT- of Coombs-test) seroconversie en mogelijk risico op hemolytische anemie

Het gebruik van ceftazidim/avibactam kan leiden tot de ontwikkeling van een positieve directe antiglobulinetest (DAGT- of Coombs-test), wat kan interfereren met de kruisproeven met bloed en/of kan leiden tot door geneesmiddelen geïnduceerde, auto-immune hemolytische anemie (zie rubriek 4.8). Hoewel in klinische onderzoeken DAGT-seroconversie zeer vaak voorkwam bij patiënten die Zavicefta kregen (het geschatte bereik van seroconversie bij fase 3 studies was 3,2% tot 20,8% bij patiënten met een negatieve Coombs-test bij aanvang en minstens één vervolgtest), was er geen bewijs van hemolyse bij patiënten die een positieve DAGT ontwikkelden door de behandeling. De mogelijkheid van het optreden van hemolytische anemie door een behandeling met Zavicefta kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten bij wie anemie optreedt tijdens of na de behandeling met Zavicefta moeten op deze mogelijkheid worden onderzocht.

Beperking van de klinische gegevens

Studies naar klinische werkzaamheid en veiligheid van Zavicefta zijn bij cIAI, cUTI en HAP uitgevoerd (inclusief VAP).

Gecomplieerde intra-abdominale infecties

In twee studies bij patiënten met cIAI was de meest voorkomende diagnose (ongeveer 42%) een geperforeerde blindedarm of een abces rondom de blindedarm. Ongeveer 87% van patiënten had APACHE II scores van ≤ 10 en 4,0% had bacteriëmie bij aanvang. Overlijden vond plaats bij 2,1% (18/857) van de patiënten die Zavicefta en metronidazol ontvingen en bij 1,4% (12/863) van de patiënten die meropenem ontvingen.

In een subgroep met CrCL 30 tot 50 ml/min bij aanvang vond overlijden plaats bij 16,7% (9/54) van de patiënten die Zavicefta en metronidazol ontvingen en bij 6,8% (4/59) van de patiënten die meropenem ontvingen. Patiënten met CrCL 30 tot 50 ml/min ontvingen een lagere dosering Zavicefta dan op dit moment wordt aanbevolen bij patiënten in deze subgroep.

Gecomplieerde urineweginfecties

In twee studies bij patiënten met cUTI waren 381/1091 (34,9%) patiënten ingeschreven met cUTI zonder pyelonefritis, terwijl 710 (65,1%) waren ingeschreven met acute pyelonefritis (mMITT populatie). Een totaal van 81 cUTI patiënten (7,4%) had bacteriëmie bij aanvang.

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder ventilator-geassocieerde pneumonie

In één onderzoek bij patiënten met in het ziekenhuis opgelopen pneumonie hadden 280/808 (34,7%) VAP en 40/808 (5,0%) waren bij aanvang bacteriëmissch.

Patiënten met beperkte behandelopties

Het gebruik van ceftazidim/avibactam voor het behandelen van patiënten met infecties als gevolg van Gram-negatieve, aerobe pathogenen voor wie beperkte behandelopties zijn, is gebaseerd op ervaring

met ceftazidim alleen en op analyses van de farmacokinetische-farmacodynamische verhouding voor ceftazidim/avibactam (zie rubriek 5.1).

Werkingspectrum van ceftazidim/avibactam

Ceftazidim heeft weinig tot geen activiteit tegen de meeste Gram-positieve organismen en anaeroben (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Aanvullende antibacteriële middelen moeten worden gebruikt wanneer deze pathogenen bekend zijn of worden verdacht bij te dragen aan het infectieproces.

Het remmende spectrum van avibactam omvat veel van de enzymen die ceftazidim inactiveren, waaronder Ambler klasse A β -lactamasen en klasse C β -lactamasen. Avibactam is geen remmer van klasse B-enzymen (metallo- β -lactamasen) en is niet in staat om veel van de klasse D-enzymen te remmen (zie rubriek 5.1).

Niet-gevoelige organismen

Langdurig gebruik kan leiden tot woekering van niet-gevoelige organismen (bijvoorbeeld enterokokken, schimmels), waardoor de behandeling wellicht moet worden onderbroken of andere geschikte maatregelen moeten worden getroffen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Ceftazidim kan interfereren met koperreductiemethoden (Benedict, Fehling, Clinitest) voor detectie van glucosurie wat kan leiden tot fout-positieve resultaten. Ceftazidim interfereert niet met testen voor glucosurie op enzymbasis.

Natriumarm dieet

Elke injectieflacon bevat in totaal 6,44 mmol natrium (ongeveer 148 mg), overeenkomend met 7,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriumname. De maximale dagelijkse dosis van dit product is equivalent aan 22,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriumname.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij toediening van Zavicefta aan patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro is avibactam een substraat van de transporters OAT1 en OAT3, wat kan bijdragen aan de actieve opname van avibactam vanuit het bloedcompartiment en daardoor de uitscheiding van avibactam kan beïnvloeden. Probenecide (een krachtige OAT-remmer) remt deze opname met 56% tot 70% *in vitro* en heeft derhalve het potentieel om de eliminatie van avibactam te wijzigen. Aangezien er geen klinisch interactie-onderzoek naar avibactam en probenecide is uitgevoerd, wordt gelijktijdige toediening van avibactam en probenecide niet aanbevolen.

Avibactam vertoonde *in vitro* geen significante remming van cytochroom P450-enzymen. Avibactam en ceftazidim vertoonden geen cytochroom P450-inductie *in vitro* bij klinisch relevante concentraties. Avibactam en ceftazidim remmen de belangrijkste renale of hepatische transporters niet in het klinisch relevante blootstellingsbereik; derhalve wordt het interactiepotentieel via deze mechanismen beschouwd als laag.

Klinische gegevens hebben aangetoond dat er geen interactie plaatsvindt tussen ceftazidim en avibactam, en tussen ceftazidim/avibactam en metronidazol.

Andere soorten interactie

Gelijktijdige behandeling met hoge doses cefalosporines en nefrotoxische geneesmiddelen, zoals aminoglycosides of krachtige diuretica (bijvoorbeeld furosemide), kan een nadelige invloed hebben op de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

In vitro is chlooramfenicol antagonistisch ten opzichte van ceftazidim en andere cefalosporines. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend, maar vanwege de kans op antagonisme *in vivo* moet deze geneesmiddelcombinatie worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek met ceftazidim duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Uit dieronderzoek met avibactam is reproductietoxiciteit gebleken zonder bewijs van teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Ceftazidim/avibactam mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Ceftazidim wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of avibactam in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ceftazidim/avibactam moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van ceftazidim/avibactam op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar over dieronderzoeken met ceftazidim. Resultaten van dieronderzoek met avibactam duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na toediening van Zavicefta kunnen er bijwerkingen optreden (bijvoorbeeld duizeligheid), die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In zeven klinische fase 2- en fase 3-studies werden 2024 volwassen patiënten behandeld met Zavicefta. De meest voorkomende bijwerkingen die zich voordeden bij $\geq 5\%$ van de patiënten die werden behandeld met Zavicefta, waren een positieve directe Coombs-test, misselijkheid en diarree. De intensiteit van misselijkheid en diarree was doorgaans licht tot matig.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met ceftazidim alleen en/of zijn geïdentificeerd tijdens de klinische fase 2- en fase 3-studies met Zavicefta. Bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en volgens systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn afgeleid van de bijwerkingen en/of

mogelijk klinisch significante laboratoriumafwijkingen en worden gedefinieerd volgens de volgende conventies:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 3 Frequentie van bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidiasis (waaronder vulvovaginale candidiasis en orale candidiasis)	Colitis door <i>clostridium difficile</i> Pseudo-membraneuze colitis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Positieve directe Coombs-test	Eosinofilie Trombocytose Trombocytopenie	Neutropenie Leukopenie Lymfocytose		Agranulocytose Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Paresthesie		
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree Buikpijn Misselijkheid Braken	Dysgeusie		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde waarde van alanine-aminotransferase Verhoogde waarde van aspartaat-aminotransferase Verhoogde waarde van alkalische fosfatase in het bloed Verhoogde waarde van gammaglutamyl-transferase Verhoogde waarde van lactaatdehydrogenase in het bloed			Geelzucht

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Maculopapulaire rash Urticaria Pruritus			Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson-syndroom Erythema multiforme Angio-oedeem Geneesmiddel reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogde creatinewaarde in het bloed Verhoogde ureumwaarde in het bloed Acuut nierletsel	Tubulo-interstitiële nefritis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Trombose op de infuusplaats Flebitis op de infuusplaats Pyrexie			

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid bij kinderen is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van 1 studie waarin 61 kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot minder dan 18 jaar met cIAI Zavicefta kregen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 61 kinderen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten met cIAI.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met ceftazidim/avibactam kan leiden tot neurologische gevolgen, waaronder encefalopathie, convulsies en coma, vanwege de ceftazidim-component.

De serumspiegel van ceftazidim kan worden verlaagd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Tijdens een hemodialyseperiode van 4 uur werd 55% van de dosis avibactam verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, ceftazidim, combinaties, ATC-code: J01DD52

Werkingsmechanisme

Ceftazidim remt de synthese van bacteriële peptidoglycaancelwanden volgend op binding aan penicilline-bindende eiwitten (PBP's), wat leidt tot bacteriële cellyse en -dood. Avibactam is een niet- β -lactam, β -lactamase-remmer die werkt door vorming van een covalent adduct met het enzym dat stabiel is voor hydrolyse. Het middel remt zowel Ambler klasse A als Ambler klasse C β -lactamasen en bepaalde klasse D-enzymen, waaronder *extended-spectrum* β -lactamasen (ESBL's), KPC- en OXA-48-carbapenemasen en AmpC-enzymen. Avibactam is geen remmer van klasse B-enzymen (metallo- β -lactamasen) en is niet in staat om veel klasse D-enzymen te remmen.

Resistentie

Bacteriële resistentiemechanismen die mogelijk van invloed kunnen zijn op ceftazidim/avibactam omvatten mutante of verworven PBP's, verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan voor één van beide verbindingen, actieve efflux van één van beide verbindingen en β -lactamase-enzymen die refractair zijn ten opzichte van remming door avibactam en in staat tot hydrolyse van ceftazidim.

Antibacteriële activiteit in combinatie met andere antibacteriële middelen

Noch synergie noch antagonisme werd aangetoond bij geneesmiddelcombinatiestudies *in vitro* met ceftazidim/avibactam en metronidazol, tobramycine, levofloxacin, vancomycine, linezolid, colistine en tigecycline.

Breekpunten voor gevoeligheidstests

De minimale remmende concentraties (MIC) breekpunten vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor ceftazidim/avibactam zijn als volgt:

Organismen	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Het is aangetoond dat de antimicrobiële activiteit van ceftazidim ten opzichte van specifieke pathogenen het beste correleert met de relatieve tijd dat de concentratie vrije geneesmiddelen boven de minimale remmende concentratie ceftazidim/avibactam over het dosisinterval ($\%fT > MIC$ van ceftazidim/avibactam) blijft. Voor avibactam is de PK/PD-index de relatieve tijd dat de concentratie vrije geneesmiddelen boven een drempelconcentratie over het dosisinterval ($\%fT > C_T$) blijft.

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen, die *in vitro* gevoelig waren voor ceftazidim/avibactam.

Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Gram-negatieve micro-organismen

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

Gecompliceerde urineweginfecties

Gram-negatieve micro-organismen

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

In het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waaronder ventilator-geassocieerde pneumonie (VAP)

Gram-negatieve micro-organismen

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

Er is geen klinische werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties, hoewel uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat deze gevoelig zouden zijn voor ceftazidim/avibactam bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanismen.

Gram-negatieve micro-organismen

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

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat de volgende species niet gevoelig zijn voor ceftazidim/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (meticilline-gevoelig en meticilline-resistent)
- Anaerobe bacteriën
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zavicefta in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten voor de behandeling van intra-abdominale infecties, urineweginfecties, pneumonie en infecties met Gram-negatieve bacteriën (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De binding van zowel ceftazidim als avibactam aan menselijke eiwitten is respectievelijk ongeveer 10% en 8%. Het steady-state distributievolume van ceftazidim en avibactam was respectievelijk ongeveer 22 l en 18 l bij gezonde volwassenen na meerdere doses van 2000 mg/500 mg ceftazidim/avibactam die elke 8 uur gedurende 2 uur via een infuus werden toegediend. Zowel ceftazidim als avibactam dringen bij mensen in dezelfde mate door in de bronchiale epitheelvloeistof (ELF) met een concentratie van rond 30% van die in plasma. De concentratietijdprofielen zijn vergelijkbaar voor de ELF en het plasma.

Ceftazidim dringt slecht door een intacte bloed-hersenbarrière. Ceftazidimconcentraties van 4 tot 20 mg/l of meer in het hersenvocht zijn mogelijk wanneer de hersenvliezen ontstoken zijn. In hoeverre avibactam door de bloed-hersenbarrière dringt, is niet klinisch onderzocht. Bij konijnen met ontstoken hersenvliezen was de blootstelling van ceftazidim en avibactam in het hersenvocht echter respectievelijk 43% en 38% van de plasma-AUC. Ceftazidim dringt gemakkelijk door de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Ceftazidim wordt niet gemetaboliseerd. Er werd geen metabolisme van avibactam waargenomen in preparaten van menselijke lever (microsomen en hepatocyten). Ongewijzigde avibactam was de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component in menselijk plasma en menselijke urine na toediening van [¹⁴C]-avibactam.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van zowel ceftazidim als avibactam bedraagt na intraveneuze toediening ongeveer 2 uur. Ceftazidim wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden door middel van glomerulaire filtratie; ongeveer 80-90% van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine teruggevonden. Avibactam wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden met een nierklaring van ongeveer 158 ml/min, wat suggestief is voor actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie. Ongeveer 97% van de dosis avibactam wordt teruggevonden in de urine, 95% binnen 12 uur. Minder dan 1% van de ceftazidim wordt uitgescheiden via de gal en minder dan 0,25% van de avibactam wordt uitgescheiden in de ontlasting.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van zowel ceftazidim als avibactam is ongeveer lineair over het onderzochte dosisbereik (50 mg tot 2000 mg) bij enkelvoudige intraveneuze toediening. Er werd geen duidelijke accumulatie van ceftazidim of avibactam waargenomen na meerdere intraveneuze infusies van 2000 mg/500 mg ceftazidim/avibactam die elke 8 uur werden toegediend gedurende maximaal 11 dagen bij gezonde volwassenen met een normale nierfunctie.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De eliminatie van ceftazidim en avibactam is verminderd bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie. De gemiddelde verhogingen van de AUC van avibactam zijn 3,8-voudig en 7-voudig bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.2.

Leverinsufficiëntie

Lichte tot matige leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van ceftazidim bij personen die gedurende 5 dagen elke 8 uur 2 g intraveneus kregen toegediend, mits er geen sprake was van een verminderde nierfunctie. De farmacokinetiek van ceftazidim bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. De farmacokinetiek van avibactam bij patiënten met leverinsufficiëntie, ongeacht in welke mate, is niet onderzocht.

Aangezien ceftazidim en avibactam geen significant levermetabolisme lijken te ondergaan, wordt niet verwacht dat de systemische klaring van beide werkzame stoffen significant verandert door leverinsufficiëntie.

Ouderen (≥65 jaar)

De verminderde klaring van ceftazidim die werd waargenomen bij oudere patiënten werd voornamelijk veroorzaakt door een leeftijdsgerelateerde afname in de nierklaring van ceftazidim. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ceftazidim varieerde van 3,5 tot 4 uur na intraveneuze bolusdosering met 2 g elke 12 uur bij oudere patiënten van 80 jaar of ouder.

Na één intraveneuze toediening van 500 mg avibactam door middel van een 30 minuten durende IV-infusie vertoonden oudere patiënten een langere terminale halfwaardetijd van avibactam, wat kan worden veroorzaakt door de leeftijdsgerelateerde afname in nierklaring.

Geslacht en ras

De farmacokinetiek van ceftazidim/avibactam wordt niet significant beïnvloed door geslacht of ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ceftazidim

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar de carcinogeniciteit van ceftazidim uitgevoerd.

Avibactam

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit. Er is geen onderzoek naar de carcinogeniciteit van avibactam uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

Bij zwangere konijnen die avibactam 300 en 1000 mg/kg/dag kregen toegediend, was er sprake van een dosisgerelateerd lager gemiddeld foetaal gewicht en vertraagde ossificatie, mogelijk gerelateerd aan maternale toxiciteit. Het plasmablootstellingsniveau op het maternale en foetale NOAEL (100 mg/kg/dag) duidt op middelmatige tot lage veiligheidsmarges.

Bij ratten werden geen nadelige effecten waargenomen op de embryofoetale ontwikkeling of de vruchtbaarheid. Na toediening van avibactam aan ratten gedurende de zwangerschaps- en lactatieperiode was er geen effect op de overleving, de groei of de ontwikkeling van de jongen. Er was echter bij minder dan 10% van de rattenjongen wel sprake van een verhoogde incidentie van dilatatie van het nierbekken en de ureter als de maternale blootstelling hoger was dan of gelijk was aan ongeveer 1,5 maal de therapeutische blootstelling bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcarbonaat (watervrij)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Droog poeder

3 jaar

Na reconstitutie

De gereconstitueerde injectieflacon moet onmiddellijk worden gebruikt.

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit bij het gebruik is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2-8°C, gevolgd door maximaal 12 uur bij een temperatuur niet hoger dan 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de *in-use* bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Doorgaans mag de opslag niet langer duren dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij reconstitutie/verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml glazen injectieflacon (Type 1) afgesloten met een rubberen (halobutyl) stop en een aluminium sluiting met flip-off kapje.

Het geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder moet gereconstitueerd worden met water voor injecties en het resulterende concentraat moet vervolgens onmiddellijk worden verdund voorafgaand aan het gebruik. De gereconstitueerde oplossing is lichtgeel en vrij van deeltjes.

Standaard aseptische technieken moeten worden gebruikt voor de bereiding en toediening van de oplossing.

1. Steek de injectienaald door de dop van het flesje en injecteer 10 ml steriel water voor injecties.
2. Trek de naald terug en schud het flesje totdat de oplossing helder is.
3. Gebruik de ontluchtingsnaald pas wanneer het middel is opgelost. Steek de ontluchtingsnaald door de dop van het flesje om de interne druk te verlichten.
4. Breng de gehele inhoud (ongeveer 12,0 ml) van de verkregen oplossing onmiddellijk over naar een infuuszak. Er kan een gereduceerde dosis worden verkregen door een geschikt volume van de resulterende oplossing over te brengen naar een infuuszak, gebaseerd op een ceftazidim- en avibactamgehalte van respectievelijk 167,3 mg/ml en 41,8 mg/ml. Een dosis van 1000 mg/250 mg of 750 mg/187,5 mg kan worden verkregen met een aliquot van respectievelijk 6,0 ml of 4,5 ml.

Opmerking: om de steriliteit van het middel te behouden, is het belangrijk dat de ontluchtingsnaald pas door de dop van het flesje wordt gestoken nadat het middel is opgelost.

Injectieflacons met poeder van ceftazidim/avibactam moeten worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties en moeten vervolgens worden geschud tot de inhoud is opgelost. Een infuuszak kan het volgende bevatten: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml en dextrose 25 mg/ml oplossing voor injectie (0,45% natriumchloride en 2,5% dextrose) of Ringer-lactaatoplossing. Gebaseerd op de volumevereisten van de patiënt kan een infuuszak van 100 ml worden gebruikt om het infuus te bereiden. De totale tijdsduur vanaf het begin van de reconstitutie tot en met het afronden van de bereiding van het intraveneuze infuus mag niet meer dan 30 minuten bedragen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1109/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

24 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALIË

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
ceftazidim/avibactam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat ceftazidimpentahydraat equivalent aan 2 g ceftazidim en avibactamnatrium equivalent aan 0,5 g avibactam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumcarbonaat. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik
Verdunnen voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1109/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVEAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g poeder voor concentraat
ceftazidim/avibactam
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

ceftazidim 2 g/avibactam 0,5 g

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zavicefta 2 g/0,5 g poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie ceftazidim/avibactam

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zavicefta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zavicefta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Zavicefta?

Zavicefta is een antibioticum dat twee werkzame stoffen bevat: ceftazidim en avibactam.

- Ceftazidim behoort tot de groep antibiotica die “cefalosporines” worden genoemd. Deze stof kan vele soorten bacteriën doden.
- Avibactam is een “bèta-lactamase-remmer” die ceftazidim helpt om sommige bacteriën te doden die de stof niet zelf kan doden.

Waarvoor wordt Zavicefta gebruikt?

Zavicefta wordt bij volwassenen gebruikt voor het behandelen van:

- infecties van de maag en darmen (buik)
- infecties van de blaas of nieren, ook wel “urinewegsinfecties” genoemd
- een infectie van de longen die “pneumonie” wordt genoemd
- infecties die worden veroorzaakt door bacteriën die mogelijk niet met andere antibiotica kunnen worden gedood

Hoe werkt Zavicefta?

Zavicefta werkt door bepaalde soorten bacteriën, die ernstige infecties kunnen veroorzaken, te doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere cefalosporine-antibiotica.
- U heeft ooit een ernstige allergische reactie gehad op andere antibiotica behorend tot de penicilline- of carbapenemgroepen.

Gebruik Zavicefta niet als een van het bovenstaande op u van toepassing is. Neem bij twijfel contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Zavicefta gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u ooit een allergische reactie heeft gehad (zelfs als het slechts huiduitslag was) op andere antibiotica behorend tot de penicilline- of carbapenemgroepen
- u nierproblemen heeft – uw arts geeft u dan mogelijk een lagere dosis om te verzekeren dat u niet te veel van dit geneesmiddel toegediend krijgt. Dit zou bijwerkingen kunnen veroorzaken zoals epileptische aanvallen (zie rubriek **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**).

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Zavicefta gebruikt.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u diarree krijgt tijdens uw behandeling.

Overige infecties

Er bestaat een kleine kans dat u tijdens of na de behandeling met Zavicefta een andere infectie krijgt veroorzaakt door andere bacteriën waaronder spruw (schimmelinfectie van de mond of genitaliën).

Laboratoriumtests

Vertel uw arts dat u Zavicefta gebruikt wanneer u tests moet ondergaan. Het resultaat kan namelijk afwijkend zijn als u een test krijgt die “DAGT” of “Coombs” wordt genoemd. Deze test zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen vechten.

Zavicefta kan daarnaast ook van invloed zijn op de resultaten van bepaalde urinetests voor suiker. Vertel de persoon die het monster afneemt dat u Zavicefta gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zavicefta mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel veilig te gebruiken is in deze leeftijdsgroepen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zavicefta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Overleg met uw arts voordat u Zavicefta gaat gebruiken als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- een antibioticum dat chlooramfenicol wordt genoemd
- een type antibioticum dat een aminoglycoside wordt genoemd, zoals gentamicine of tobramycine
- een vochtafdrijvende tablet die furosemide wordt genoemd
- een geneesmiddel voor jicht dat probenecide wordt genoemd

Neem contact op met uw arts voordat u Zavicefta gaat gebruiken als een van het bovenstaande op u van toepassing is.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Door het gebruik van Zavicefta kunt u zich duizelig voelen. Dit kan van invloed zijn op uw rijvaardigheid of het vermogen om gereedschappen of machines te bedienen.

Zavicefta bevat natrium

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van dit geneesmiddel bevat 444 mg natrium (gevonden in tafelzout). Dit komt overeen met 22,2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Neem contact op met uw apotheker of arts als u is aangeraden een zoutarm dieet te volgen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Zavicefta wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend.

De aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is elke 8 uur één injectieflacon (2 g ceftazidim en 0,5 g avibactam).

Het middel wordt met behulp van een druppelinfuus in een ader toegediend. Dit duurt ongeveer 2 uur.

De duur van een behandelingskuur is doorgaans 5 tot 14 dagen, afhankelijk van welk type infectie u heeft en hoe u reageert op de behandeling.

Personen met nierproblemen

Als u nierproblemen heeft, geeft uw arts u wellicht een lagere dosis. Zavicefta wordt namelijk via de nieren uitgescheiden door het lichaam.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Zavicefta wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend, dus het is onwaarschijnlijk dat u de verkeerde dosis krijgt. Als u echter bijwerkingen krijgt of denkt dat u te veel Zavicefta toegediend heeft gekregen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Als u te veel Zavicefta gebruikt, kan het een effect hebben op de hersenen en toevallen of coma veroorzaken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u denkt dat u een dosis bent vergeten, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij het gebruik van dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt – u heeft misschien dringend medische behandeling nodig:

- ernstige allergische reacties – tekenen zijn onder meer plotselinge zwelling van de lippen, het gezicht, de keel of de tong, ernstige huiduitslag of andere ernstige huidreacties, moeite met slikken of ademen. Een dergelijke reactie kan levensbedreigend zijn.
- diarree die steeds erger wordt of aanhoudt, of ontlasting die bloed of slijm bevat – dit kan voorkomen tijdens de behandeling met Zavicefta of nadat de behandeling is gestopt. Als deze bijwerking optreedt, mag u geen geneesmiddelen gebruiken die de stoelgang tegenhouden of vertragen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als één van de bovenstaande ernstige bijwerkingen optreedt.

Overige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u één van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak: (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Afwijkend resultaat bij een test die “DAGT” of “Coombs” wordt genoemd. Deze test zoekt naar antilichamen die tegen uw rode bloedcellen vechten. Het is mogelijk dat dit bloedarmoede (hierdoor kunt u zich vermoeid voelen) en geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) veroorzaakt.

Vaak: (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Schimmelinfecties, waaronder ook in de mond en vagina
- Verandering in aantal van sommige typen bloedcellen (“eosinofielen” en “trombocyten” genoemd) – zoals aangetoond in bloedtests
- Hoofdpijn
- Zich duizelig voelen
- Misselijkheid of braken
- Buikpijn
- Diarree
- Toename van de hoeveelheid van bepaalde enzymen die door de lever worden aangemaakt – zoals aangetoond in bloedtests
- Gezwollen, jeukende huiduitslag (“netelroos”)
- Jeuk
- Roodheid, pijn of zwelling op de plaats waar Zavicefta in de ader werd toegediend
- Koorts

Soms: (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Toename in aantal van een bepaald type bloedcellen (“lymfocyten” genoemd) – zoals aangetoond in bloedtests
- Afname in aantal van sommige typen bloedcellen (“leukocyten” genoemd) – zoals aangetoond in bloedtests
- Tintelingen of gevoelloosheid
- Vieze smaak in uw mond
- Toename van het gehalte van bepaalde typen stoffen in het bloed (“creatinine” en “ureum” genoemd). Deze stoffen laten zien hoe goed uw nieren werken.

Zeer zelden: (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

- Zwelling in een deel van de nier waardoor de normale nierfunctie afneemt

Niet bekend: (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Significante afname van het type witte bloedcellen dat wordt gebruikt om infecties te bestrijden – zoals aangetoond in bloedtests
- Afname van het aantal rode bloedcellen (hemolytische anemie) – zoals aangetoond in bloedtests
- Ernstige allergische reactie (zie **Ernstige bijwerkingen** hierboven)
- Gele verkleuring van het wit van de ogen of de huid
- Plotseling ontstaan van ernstige huiduitslag of blaren of schilferingen van de huid, eventueel in combinatie met hoge koorts of gewrichtspijn (dit kunnen tekenen zijn van ernstigere medische aandoeningen zoals toxische epidermale necrolyse, het Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme of een aandoening die bekend staat als DRESS, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen).
- Zwelling onder de huid, met name van de lippen en rond de ogen.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als één van de bovenstaande bijwerkingen optreedt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn ceftazidim en avibactam. Elke injectieflacon bevat ceftazidimpentahydraat equivalent aan 2 g ceftazidim en avibactamnatrium equivalent aan 0,5 g avibactam.
- De andere stof in dit middel is natriumcarbonaat (watervrij).

Hoe ziet Zavicefta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zavicefta is een wit tot geel poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon. Het is beschikbaar in verpakkingen van 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Ierland

Fabrikant

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voordat u dit middel voorschrijft.

Bij het bereiden van de infusie-oplossing moet een aseptische techniek worden gebruikt. De inhoud van de Zavicefta-injectieflacon moet worden gereconstitueerd met 10 ml steriel water voor injecties. De instructies voor de reconstitutie van een Zavicefta-injectieflacon worden hieronder samengevat:

Doseringssterkte ceftazidim/avibactam (mg)	Volume oplosmiddel dat moet worden toegevoegd (ml)	Concentratie ceftazidim/avibactam bij benadering (mg/ml)	Hoeveelheid die moet worden opgezogen
2000/500	10	167,3/41,8	Totaal volume

1. Steek de injectienaald door de dop van het flesje en injecteer 10 ml steriel water voor injecties.
2. Trek de naald terug en schud het flesje totdat de oplossing helder is.
3. Gebruik de ontluichtingsnaald pas wanneer het middel is opgelost. Steek de ontluichtingsnaald door de dop van het flesje om de interne druk te verlichten.
4. Breng de gehele inhoud (ongeveer 12,0 ml) van de verkregen oplossing onmiddellijk over naar een infuuszak. Er kan een gereduceerde dosis worden verkregen door een geschikt volume van de resulterende oplossing over te brengen naar een infuuszak, gebaseerd op een ceftazidim- en avibactamgehalte van respectievelijk 167,3 mg/ml en 41,8 mg/ml. Een dosis van 1000 mg/250 mg of 750 mg/187,5 mg kan worden verkregen met een aliquot van respectievelijk 6,0 ml of 4,5 ml.

Opmerking: om de steriliteit van het middel te behouden, is het belangrijk dat de ontluichtingsnaald pas door de dop van het flesje wordt gestoken nadat het middel is opgelost.

De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund om een Zavicefta-oplossing voor infusie te verkrijgen. Gebaseerd op de volumevereisten van de patiënt kan voor het bereiden van de infusie een infuuszak van 100 ml worden gebruikt. Geschikte infusie-oplosmiddelen omvatten: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml en dextrose 25 mg/ml oplossing voor injectie (0,45% natriumchloride en 2,5% dextrose) of Ringer-lactaatoplossing. De verkregen oplossing moet gedurende 120 minuten worden toegediend.

De reconstitutietijd bedraagt minder dan 2 minuten. Meng de te reconstitueren oplossing voorzichtig en controleer of de inhoud volledig is opgelost. De totale tijdsduur vanaf het starten van de reconstitutie tot en met het voltooien van de bereiding van de intraveneuze infusie mag niet meer dan 30 minuten bedragen. Parenterale geneesmiddelen moeten visueel op deeltjes worden geïnspecteerd voordat deze worden toegediend.

De infusie-oplossing met Zavicefta is lichtgeel van kleur en vrij van deeltjes.

Onderzoeken hebben aangetoond dat infusie-oplossingen met Zavicefta gedurende maximaal 12 uur stabiel zijn bij kamertemperatuur. Als de oplossing gekoeld wordt bewaard, blijft deze maximaal 24 uur lang stabiel. Zodra het verdunde middel vanuit de koelkast op kamertemperatuur wordt gebracht, moet dit binnen 12 uur worden gebruikt. De totale stabiliteit bij gebruik vanaf reconstitutie tot toediening mag niet langer duren dan 36 uur (24 uur bij 2-8 °C plus 12 uur bij kamertemperatuur).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben

plaatsgevonden. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de *in-use* bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De compatibiliteit van Zavicefta met andere geneesmiddelen is niet vastgesteld. Zavicefta mag niet worden gemengd met of fysiek worden toegevoegd aan oplossingen die andere geneesmiddelen bevatten.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.