

Clcr = creatinineklaring, CL = totale plasmaklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Merdjan H ea. Phase 1 study assessing the pharmacokinetic profile and safety of avibactam in patients with renal impairment. J Clin Pharmacol 2017;57:211-218. doi: 10.1002/jcph.793.	3	AUC: 2.6x, 3.8x en 7.0x verhoogd T _{1/2} : 2.2x, 2.9x en 4.3x verlengd C _{max} : 1.2x, 1.2x en 1.4x verhoogd CL _{totaal} : 2.6x, 3.8x en 7.1x verlaagd bij patiënten met Clcr 50-79 ml/min (n=7), 30-49 ml/min (n=6) en <30 ml/min zonder dialyse (n= 6) die avibactam 100 mg eenmalig kregen tov patiënten met Clcr > 80 ml/min (n=6). PK-analyse, single-dose, open-label. Clcr geschat met Cockcroft-Gault.	Auteurs: omdat het PK/PD-doel voor avibactam de vrije concentratie boven een drempelwaarde is, lijkt aanpassing van de dosis voor matig verminderde nierfunctie niet nodig obv grote spreiding voor t _{1/2} en vergelijkbare C _{max} . The relationships between CrCL and avibactam total plasma CL and CL _R were found to be comparable with those previously observed for ceftazidime; thus, it should be possible to maintain the 4:1 dosing ratio when selecting dose adjustments for patients with renal impairment.
Li J ea. PK/PD target attainment analyses and assessment of dose adjustments for renal insufficiency for ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in patients with complicated intra-abdominal infection (cIAI), complicated urinary tract infection (cUTI) or nosocomial pneumonia (NP). Abstract poster AAPS 2015.	0	Vergelijkbare blootstelling werd bereikt en > 95% PK/PD-target in een simulatie van 5000 theoretische patiënten met cIAI, cUTI, en NP voor het gezamenlijke PK/PD doel met het volgende doseerschema voor patiënten met: - Clcr > 80 ml/min en Clcr 51-80 ml/min, 2000 mg CAZ + 500 mg AVI elke 8 uur - Clcr 31-50 ml/min, 1000 mg CAZ + 250 mg AVI elke 8 uur - Clcr 16-30 ml/min, 750 mg CAZ + 187.5 mg AVI elke 12 uur - Clcr 6-15 ml/min, 750 mg CAZ + 187.5 mg AVI elke 24 uur Infusietijd voor elk schema was 2 uur.	Auteurs: the proposed dose adjustments for subjects with CrCl 31-50 ml/min, 16-30 ml/min and 6-15 ml/min were predicted to have comparable exposure to subjects with CrCl 51-80 and > 80 ml/min, and would provide ≥ 70% PK/PD-target in the event that renal function rapidly improves to immediate upper level of renal function without readjustment in dose.
SPC Zavicefta mrt 2018.	0	AUC avibactam 3.8x en 7x verhoogd bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie. Clcr geschat met Cockcroft-Gault. GIC: zelfde getallen als Merdjan ea, doseringsadvies komt overeen met Li ea.	Doseringsaanbevelingen ceftazidim/avibactam (infusietijd 2 uur): Clcr 31-50 ml/min: 1 g/0,25 g elke 8 uur Clcr 16-30 ml/min: 0,75 g/0,1875 g elke 12 uur Clcr 6-15 ml/min: 0,75 g/0,1875 g elke 24 uur.

Overig	Opmerkingen
EPAR Zavicefta juli 2016.	In 2 simulatiemodellen werd voor de voorgestelde doseringen (zie SPC) een percentage boven de MIC van 8 mg/ml van ≥ 97% gehaald.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

—

Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
--------------------	-------	------------	-------

Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	31 oktober 2018
----------------------	----	----	-----------	-----------------