

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zavicefta 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém ceftazidima penta-hidratada equivalente a 2 g de ceftazidima e avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

Após reconstituição, 1 ml da solução contém 167,3 mg de ceftazidima e 41,8 mg de avibactam (ver secção 6.6).

Excipiente com efeito conhecido: cada frasco para injetáveis contém 6,44 mmol de sódio (aproximadamente 148 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zavicefta é indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infeção complicada intra-abdominal (IcIA)
- Infeção complicada das vias urinárias (IcVU), incluindo pielonefrite
- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada ao ventilador (PAV)

Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita que possa estar associada, a qualquer uma das infeções acima mencionadas.

Zavicefta é também indicado para o tratamento de infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes adultos com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Devem ser consideradas as recomendações oficiais relativamente à utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

É recomendado que Zavicefta seja utilizado em doentes adultos com opções de tratamento limitadas para tratar infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos, somente após consulta com um médico com experiência adequada no tratamento de doenças infecciosas (ver secção 4.4).

Posologia

A Tabela 1 apresenta a dose intravenosa recomendada para doentes com clearance (depuração) da creatinina (CLCr) estimada ≥ 51 ml/min (ver secções 4.4 e 5.1).

Tabela 1. Dose intravenosa recomendada para doentes com CLCr estimada ≥ 51 ml/min¹

Tipo de infeção	Dose de ceftazidima/avibactam	Frequência	Tempo de perfusão	Duração do tratamento
Infeção complicada intra-abdominal ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 dias
Infeção complicada das vias urinárias, incluindo pielonefrite ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 dias ⁴
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo PAV ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 dias
Bacteriemia que ocorre em associação, ou que se suspeita que possa estar associada, a qualquer uma das infeções acima mencionadas	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A duração do tratamento deve estar de acordo com o local da infeção
Infeções devido a organismos aeróbios Gram-negativos em doentes com opções de tratamento limitadas ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	Determinada em função da gravidade da infeção, do(s) agente(s) patogénio(s) e do progresso clínico e bacteriológico do doente ⁵

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula *Cockcroft-Gault*

² Para utilizar em associação com metronidazol quando são conhecidos ou há suspeita de contribuição de patogénios anaeróbios para o processo infeccioso

³ Para utilizar em associação com um agente antibacteriano ativo contra patogénios Gram-positivos quando estes são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infeccioso

⁴ A duração total apresentada pode incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapêutica oral apropriada

⁵ Existe experiência muito limitada com a utilização de Zavicefta por mais de 14 dias

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr estimada ≥ 51 - ≤ 80 ml/min) (ver secção 5.2).

A Tabela 2 apresenta os ajustes de dose recomendados para doentes com CLCr estimada ≤ 50 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabela 2. Doses intravenosas recomendadas para doentes com CLCr estimada ≤ 50 ml/min¹

CLCr estimada (ml/min)	Regime de dose ²	Frequência	Tempo de perfusão
31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
6-15	0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
Doença Renal Terminal (DRT) incluindo em hemodiálise ³	0,75 g/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

¹ CLCr estimada de acordo com a fórmula *Cockcroft-Gault*
² As recomendações de dose são baseadas no modelo farmacocinético
³ A ceftazidima e o avibactam são eliminados por hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, a dose de Zavicefta deve ocorrer após a conclusão da hemodiálise.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 4.8, mas não pode ser efetuada qualquer recomendação quanto à posologia.

Modo de administração

Zavicefta é administrado por perfusão intravenosa durante 120 minutos num volume de perfusão de 100 ml.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer agente antibacteriano cefalosporínico.

Hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática, reação cutânea grave) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (por ex. penicilinas, monobactams ou carbapenemes).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (ver secções 4.3 e 4.8). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com Zavicefta tem de ser imediatamente descontinuado e têm de ser iniciadas medidas de emergência adequadas.

Antes de iniciar o tratamento, deve ser estabelecido se o doente tem histórico de reações de hipersensibilidade à ceftazidima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico. Recomenda-se precaução se for administrada ceftazidima/avibactam a doentes com história de hipersensibilidade não-grave a penicilinas, monobactams ou carbapenems.

Diarreia associada a *Clostridium difficile*

Foi notificada diarreia associada a *Clostridium difficile* com ceftazidima/avibactam, que pode variar em gravidade de ligeira até com risco de vida. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes com diarreia durante ou subsequente à administração de Zavicefta (ver secção 4.8). Deverá ser considerada a descontinuação da terapêutica com Zavicefta e a administração de tratamento específico para o *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem a peristalse.

Compromisso renal

A ceftazidima e o avibactam são eliminados por via renal, por conseguinte, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de compromisso renal (ver secção 4.2). Foram notificados ocasionalmente com ceftazidima casos de sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, estado epiléptico não convulsivo, convulsões, encefalopatia e coma, em doentes com compromisso renal em que a dose não foi reduzida.

Aconselha-se a monitorização cuidadosa da clearance de creatinina estimada em doentes com compromisso renal. Em alguns doentes, especialmente no início do tratamento da infeção, a clearance de creatinina estimada a partir da creatinina sérica pode mudar rapidamente.

Nefrotoxicidade

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex. furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal.

Seroconversão no teste direto de antiglobulina (DAGT ou teste de *Coombs*) e risco potencial de anemia hemolítica

A utilização de ceftazidima/avibactam pode causar o desenvolvimento de um teste direto de antiglobulina (DAGT, ou teste de *Coombs*) positivo, o que pode interferir com a prova cruzada de sangue e/ou pode causar anemia hemolítica imune induzida por fármacos (ver secção 4.8). Apesar da seroconversão DAGT em doentes a receber Zavicefta ter sido muito frequente em estudos clínicos (nos estudos de Fase 3, o intervalo estimado de seroconversão foi de 3,2% a 20,8% em doentes com um teste de *Coombs* inicial negativo e pelo menos um teste de seguimento), não existiu evidência de hemólise em doentes que desenvolveram um DAGT positivo durante o tratamento. Contudo, não pode ser excluída a possibilidade de ocorrer anemia hemolítica em associação com o tratamento com Zavicefta. Doentes que sofram de anemia durante ou após o tratamento com Zavicefta devem ser investigados para essa possibilidade.

Limitações dos dados clínicos

Os estudos clínicos de segurança e eficácia de Zavicefta foram realizados em IcIA, IcVU e PAH (incluindo PAV).

Infeções complicadas intra-abdominais

Em dois estudos em doentes com IcIA, o diagnóstico mais frequente (aproximadamente 42%) foi perfuração do apêndice ou abscesso peri-apendicular. Aproximadamente 87% dos doentes tinha índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) ≤ 10 e 4,0% tinha bacteriemia no início do estudo. A morte ocorreu em 2,1% (18/857) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 1,4% (12/863) dos doentes que receberam meropenem.

No subgrupo com CLCr inicial entre 30 a 50 ml/min, a morte ocorreu em 16,7% (9/54) dos doentes que receberam Zavicefta e metronidazol e em 6,8% (4/59) dos doentes que receberam meropenem. Doentes com CLCr entre 30 a 50 ml/min receberam uma dose mais baixa de Zavicefta do que é atualmente recomendado para doentes neste subgrupo.

Infeções complicadas das vias urinárias

Em dois estudos em doentes com IcVU, foram incluídos 381/1091 (34,9%) doentes com IcVU sem pielonefrite enquanto que 710 (65,1%) foram incluídos com pielonefrite aguda [população mMITT (população em intenção-de-tratar microbiologicamente modificada)]. Um total de 81 doentes com IcVU (7,4%) tinha bacteriemia no início do estudo.

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

Num único estudo em doentes com pneumonia nosocomial 280/808 (34,7%) tinham PAV e 40/808 (5,0%) apresentavam bacteriemia no início do estudo.

Doentes com opções de tratamento limitadas

A utilização de ceftazidima/avibactam para tratar doentes com infeções devido a patogénios aeróbios Gram-negativos, com opções de tratamento limitadas, é baseada na experiência com ceftazidima isolada e análises das relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas para ceftazidima/avibactam (ver secção 5.1).

Espetro de atividade de ceftazidima/avibactam

A ceftazidima tem pouca ou nenhuma atividade contra a maioria dos organismos Gram-positivos e anaeróbios (ver secções 4.2 e 5.1). Devem ser utilizados agentes antibacterianos adicionais quando estes patogénios são conhecidos ou há suspeita de estarem a contribuir para o processo infeccioso.

O espectro inibitório do avibactam inclui muitas das enzimas que inativam a ceftazidima, incluindo as beta-lactamases da classe A de *Ambler* e as beta-lactamases da classe C. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D (ver secção 5.1).

Organismos não sensíveis

A utilização prolongada pode resultar na proliferação de organismos não sensíveis (por ex. enterecocos, fungos), o que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Interferência com análises laboratoriais

A ceftazidima pode interferir com os métodos de redução do cobre (*Benedict's*, *Fehling's*, *Clinitest*) para determinação da glicosúria originando resultados falso-positivos. A ceftazidima não interfere com os testes enzimáticos para determinação da glicosúria.

Dieta com controlo de sódio

Cada frasco para injetáveis contém um total de 6,44 mmol de sódio (aproximadamente 148 mg), equivalente a 7,4% do nível máximo de ingestão diária de sódio recomendado pela OMS. A dose diária máxima deste medicamento é equivalente a 22,2% do nível máximo de ingestão diária de sódio recomendado pela OMS.

Tal deve ser tido em consideração quando se administra Zavicefta a doentes que estão a fazer uma dieta com controlo de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

In vitro, o avibactam é um substrato dos transportadores OAT1 e OAT3 (transportadores de aniões orgânicos), o que pode contribuir para a captação ativa do avibactam a partir do sangue e, deste modo afetar a sua excreção. A probenecida (um potente inibidor OAT) inibe esta captação entre 56% a 70% *in vitro* e, por conseguinte, tem o potencial de alterar a eliminação do avibactam. Uma vez que não foi realizado um estudo de interação clínica do avibactam e da probenecida, a administração concomitante do avibactam com probenecida não é recomendada.

In vitro o avibactam não mostrou inibição significativa das enzimas do citocromo P450. *In vitro* em concentrações clinicamente relevantes, o avibactam e a ceftazidima não mostraram indução do citocromo P450. No intervalo de exposição clinicamente relevante, o avibactam e a ceftazidima não inibem os principais transportadores renais ou hepáticos, portanto, o potencial de interação através destes mecanismos é considerado baixo.

Os dados clínicos demonstraram que não existe interação entre a ceftazidima e o avibactam, e entre ceftazidima/avibactam e o metronidazol.

Outros tipos de interação

O tratamento concomitante com doses elevadas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por ex. furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal (ver secção 4.4).

In vitro o cloranfenicol é antagonista da ceftazidima e de outras cefalosporinas. A relevância clínica deste facto é desconhecida, mas devido à possibilidade do antagonismo *in vivo*, esta associação de fármacos deve ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos em animais com a ceftazidima não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-parto. Estudos em animais com o avibactam revelaram toxicidade reprodutiva sem evidência de efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

A ceftazidima/avibactam deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco possível.

Amamentação

A ceftazidima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Desconhece-se se o avibactam é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ceftazidima/avibactam, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos de ceftazidima/avibactam na fertilidade em humanos. Não existem dados disponíveis de estudos em animais com a ceftazidima. Os estudos em animais com o avibactam não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Após a administração de Zavicefta podem ocorrer efeitos indesejáveis (por ex. tonturas), que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em sete ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3, 2024 doentes adultos foram tratados com Zavicefta. As reações adversas mais frequentes que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes tratados com Zavicefta foram teste de *Coombs* direto positivo, náuseas e diarreia. A intensidade das náuseas e diarreia foi geralmente ligeira ou moderada.

Lista tabelada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas com ceftazidima em monoterapia e/ou identificadas durante os ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3 com Zavicefta. As reações adversas são classificadas segundo as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As categorias de frequência são derivadas de reações adversas e/ou alterações laboratoriais potencialmente significativas clinicamente, e estão definidas de acordo com as seguintes convenções:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 3. Frequência de reações adversas por classes de sistemas de órgãos

Classes de sistemas de órgãos	de de	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações	e		Candidíase (incluindo Candidíase vulvovaginal e Candidíase oral)	Colite por <i>Clostridium difficile</i> Colite pseudomembranosa		
Doenças do sangue e do sistema linfático	de	Teste de <i>Coombs</i> direto positivo	Eosinofilia Trombocitose	Neutropenia Leucopenia		Agranulocitose Anemia hemolítica

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecido
		Trombocitopenia	Linfocitose		
Doenças do sistema imunitário					Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias Tonturas	Parestesia		
Doenças gastrointestinais		Diarreia Dor abdominal Náuseas Vômitos	Disgeusia		
Afeções hepatobiliares		Alanina aminotransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada Gamaglutamil transferase aumentada Lactato desidrogenase no sangue aumentada			Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção maculo-papular Urticária Prurido			Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecido
Doenças renais e urinárias			Creatinina no sangue aumentada Ureia no sangue aumentada Insuficiência renal aguda	Nefrite tubulointersticial	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Trombose no local de perfusão Flebite no local de perfusão Pirexia			

População pediátrica

A avaliação da segurança em crianças baseia-se nos dados da segurança de um ensaio, no qual 61 doentes pediátricos com IcIA com idade entre os 3 anos e menos de 18 anos, receberam Zavicefta. Globalmente, o perfil de segurança nestas 61 crianças foi semelhante ao observado na população adulta com IcIA.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com ceftazidima/avibactam pode causar sequelas neurológicas incluindo encefalopatia, convulsões e coma, devido ao componente ceftazidima.

Os níveis séricos da ceftazidima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, foi removida 55% da dose do avibactam.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, ceftazidimas, associações, código ATC: J01DD52

Mecanismo de ação

A ceftazidima inibe a síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana, ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina (PLPs), o que leva à lise e morte celular bacteriana. O avibactam é um inibidor das beta-lactamases, não beta-lactâmico, que atua pela formação de uma ligação covalente com a enzima que é estável à hidrólise. Inibe tanto as beta-lactamases da classe A e classe C de *Ambler*, bem como algumas enzimas da classe D, incluindo beta-lactamases de espectro alargado (BLEAs), carbapenemases KPC e OXA-48, e enzimas AmpC. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-beta-lactamases) e não é capaz de inibir muitas das enzimas da classe D.

Resistência

Os mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente ceftazidima/avibactam incluem PLPs mutantes ou adquiridas, redução da permeabilidade externa da membrana a qualquer um dos compostos, efluxo ativo de qualquer um dos compostos, e enzimas beta-lactamases refratárias à inibição pelo avibactam e capazes de hidrolisar a ceftazidima.

Atividade antibacteriana em associação com outros agentes antibacterianos

Em estudos de associação de fármacos *in vitro* não foi demonstrado sinergismo ou antagonismo entre ceftazidima/avibactam e metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolida, colistina e tigeciclina.

Limites dos testes de sensibilidade

Os limites da Concentração Inibitória Mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação da Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para ceftazidima/avibactam são os seguintes:

Organismos	Sensibilidade	Resistência
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 mg/l	>8 mg/l

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da ceftazidima contra patógenos específicos tem mostrado ser o que melhor se correlaciona com a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração inibitória mínima de ceftazidima/avibactam ao longo do intervalo de dose (%fT > CIM de ceftazidima/avibactam). Para o avibactam o índice da relação farmacocinética (FC)/farmacodinâmica (FD) é a percentagem de tempo da concentração do fármaco livre acima da concentração limiar ao longo do intervalo de dose (%fT > C_T).

Eficácia clínica contra patógenos específicos

Em estudos clínicos *in vitro* foi demonstrada a eficácia contra os seguintes patogénios, que foram sensíveis a ceftazidima/avibactam.

Infeções complicadas intra-abdominais

Micro-organismos Gram-negativos

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

Infeções complicadas das vias urinárias

Micro-organismos Gram-negativos

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

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada ao ventilador

Micro-organismos Gram-negativos

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

Não foi estabelecida a eficácia clínica contra os patogénios seguintes, que são relevantes para as indicações aprovadas, apesar de estudos *in vitro* sugerirem que estes possam ser sensíveis a ceftazidima/avibactam na ausência de mecanismos de resistência adquiridos.

Micro-organismos Gram-negativos

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

Dados *in vitro* indicam que as seguintes espécies não são sensíveis a ceftazidima/avibactam.

- *Staphylococcus aureus* (sensível à meticilina e resistente à meticilina)
- Anaeróbios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zavicefta em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de

infecções intra-abdominais, infecções das vias urinárias, pneumonia e infecções bacterianas Gram-negativas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A ligação às proteínas humanas, tanto de ceftazidima como de avibactam, é aproximadamente 10% e 8%, respetivamente. Os volumes de distribuição no estado estacionário de ceftazidima e avibactam, em adultos saudáveis após doses múltiplas de 2000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam por perfusão, durante 2 horas, a cada 8 horas foram cerca de 22 l e 18 l, respetivamente. Tanto a ceftazidima como o avibactam penetram no fluido de revestimento epitelial (FRE) brônquico humano, na mesma extensão, com concentrações de cerca de 30% das existentes no plasma. Os perfis de tempo de concentração são semelhantes para FRE e plasma.

A penetração de ceftazidima na barreira hematoencefálica intacta é baixa. Concentrações de ceftazidima de 4 a 20 mg/l ou mais são alcançadas no líquido cefaloraquidiano (LCR) quando as meninges estão inflamadas. A penetração de avibactam na barreira hematoencefálica não foi clinicamente estudada; no entanto, em coelhos com meninges inflamadas, as exposições ao LCR de ceftazidima e avibactam foram de 43% e 38% da AUC plasmática, respetivamente. A ceftazidima atravessa rapidamente a placenta, e é excretada no leite materno.

Biotransformação

A ceftazidima não é metabolizada. Não foi observada metabolização do avibactam em preparações de fígado humano (microsomas e hepatócitos). Após doseamento com [¹⁴C]-avibactam, o principal componente relacionado com o fármaco no plasma humano e urina foi avibactam inalterado.

Eliminação

A semivida terminal ($t_{1/2}$) de ceftazidima e avibactam é de aproximadamente 2 h após administração intravenosa. A ceftazidima é excretada inalterada na urina por filtração glomerular; aproximadamente 80-90% da dose é recuperada na urina em 24 h. O avibactam é excretado inalterado na urina com uma depuração renal de aproximadamente 158 ml/min, sugerindo secreção tubular ativa em adição à filtração glomerular. Aproximadamente 97% da dose de avibactam é recuperada na urina, 95% em 12 h. Menos de 1% da ceftazidima é excretada pela via biliar e menos de 0,25% de avibactam é excretado nas fezes.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de ceftazidima e avibactam é aproximadamente linear ao longo do intervalo de dose estudado (50 mg a 2000 mg), para uma administração intravenosa única. Em adultos saudáveis com função renal normal não foi observada acumulação apreciável de ceftazidima ou avibactam, após perfusão intravenosa múltipla de 2000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administrados a cada 8 horas durante 11 dias.

Populações especiais

Compromisso renal

A eliminação de ceftazidima e avibactam é reduzida em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Os aumentos médios na AUC de avibactam são de 3,8 vezes e 7 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado e grave, ver secção 4.2.

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro a moderado não teve efeito sobre a farmacocinética de ceftazidima em indivíduos, aos quais foram administradas 2 g por via intravenosa, a cada 8 horas, durante 5 dias, desde que a função renal não estivesse comprometida. Não foi estabelecida a farmacocinética de ceftazidima em doentes com compromisso hepático grave. Não foi estudada a farmacocinética de avibactam em doentes com qualquer grau de compromisso hepático.

Como a ceftazidima e o avibactam não parecem sofrer metabolismo hepático significativo, não é expectável que a depuração sistémica de qualquer uma das substâncias ativas seja significativamente alterada pelo compromisso hepático.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Em doentes idosos foi observada clearance reduzida de ceftazidima, principalmente devido ao decréscimo da clearance renal de ceftazidima associado à idade. Em doentes idosos, com idade igual ou superior a 80 anos, a semivida de eliminação média de ceftazidima variou entre 3,5 a 4 horas após bólus intravenoso de doses de 2 g a cada 12 horas.

Após administração intravenosa única de 500 mg de avibactam, através de perfusão IV durante 30 minutos, os idosos apresentaram uma semivida terminal de avibactam mais lenta, o que pode ser atribuído ao decréscimo da clearance renal associado à idade.

Género e raça

A farmacocinética de ceftazidima/avibactam não é significativamente afetada pelo género ou raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ceftazidima

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a ceftazidima.

Avibactam

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o avibactam.

Toxicidade reprodutiva

Foi administrado a coelhos fêmeas grávidas 300 e 1000 mg/kg/dia de avibactam, verificando-se peso fetal médio inferior e atraso na ossificação relacionada com a dose, potencialmente devido à toxicidade materna. Os níveis de exposição plasmática materna e fetal NOAEL (100 mg/kg/dia) indicam margens de segurança moderadas a baixas.

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal ou fertilidade no rato. No rato, após a administração de avibactam durante a gravidez e a lactação, não houve qualquer efeito na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento das crias, no entanto, houve um aumento na incidência da dilatação da pélvis renal e ureteres em menos de 10% das crias com exposição materna superior ou igual a aproximadamente 1,5 vezes a exposição terapêutica humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Carbonato de sódio (anidro).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó seco

3 anos.

Após reconstituição

O frasco para injetáveis reconstituído deve ser imediatamente utilizado.

Após diluição

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 24 horas entre 2°C-8°C, seguida de 12 horas a menos de 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deveriam geralmente ser superiores a 24 horas entre 2°C-8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (Tipo I) de 20 ml fechado com uma rolha de borracha (halobutílica) e selo de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil.

O medicamento é fornecido em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó tem de ser reconstituído com água para injetáveis e o concentrado resultante tem de ser diluído imediatamente antes de utilizar. A solução reconstituída é uma solução amarela pálida e é isenta de partículas.

Devem ser utilizadas técnicas de assepsia padronizadas na preparação e administração da solução.

1. Introduzir a agulha da seringa através do fecho do frasco para injetáveis e injetar 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis.
2. Remover a agulha e agitar o frasco para injetáveis para obter uma solução límpida.

3. Não inserir uma agulha para libertar o gás até o produto estar dissolvido. Inserir uma agulha para libertar o gás através do fecho do frasco para injetáveis para aliviar a pressão interna.
4. Transferir imediatamente todo o conteúdo (aproximadamente 12,0 ml) da solução resultante para um saco de perfusão. Doses reduzidas podem ser alcançadas por transferência de um volume apropriado de solução resultante para um saco de perfusão, com base no conteúdo de ceftazidima e avibactam de 167,3 mg/ml e 41,8 mg/ml, respetivamente. Uma dose de 1000 mg/250 mg ou 750 mg/187,5 mg é alcançada com alíquotas de 6,0 ml ou 4,5 ml, respetivamente.

Nota: para conservar a esterilidade do produto, é importante que a agulha para libertar o gás não seja inserida através do fecho do frasco para injetáveis, antes do produto estar dissolvido.

Os frascos para injetáveis de pó de ceftazidima/avibactam devem ser reconstituídos com 10 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, seguido de agitação até que o conteúdo se dissolva. Um saco de perfusão pode conter qualquer uma das seguintes: solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml e glucose 25 mg/ml (0,45% cloreto de sódio e 2,5% glucose) ou solução de Lactato de *Ringer*. Para preparar a perfusão pode ser utilizado um saco para perfusão de 100 ml, com base nos requisitos de volume do doente. O intervalo de tempo total entre iniciar a reconstituição e finalizar a preparação da perfusão intravenosa não deve exceder os 30 minutos.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1109/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

24 junho 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06 de agosto de 2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.