ZAVICEFTA
CEFTAZIDIMA 2 g – AVIBACTAM 0,5 g
Polvo para concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada Industria Italiana

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla contiene:
Ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato 2,3297 g) 2 g.
Avibactam (como avibactam sódico 0,5435 g) 0,5 g.
Carbonato de sodio anhidro 232,9 mg.

Zavicefta contiene aproximadamente 146 mg de sodio por frasco ampolla

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antibacterianos de uso sistémico.
Código ATC: J01DD52.

INDICACIONES
Zavicefta está indicado en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc).
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía Intrahospitalaria (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

Para el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia asociada, o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Zavicefta está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gramnegativos en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores con opciones terapéuticas limitadas (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
Ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana. Avibactam en un inhibidor no β-lactámico de β-lactamasa que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe las β-lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

Resistencia
Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a ceftazidima/avibactam incluyen PBP mutadas o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa a cualquiera de los dos componentes, expulsión activa de cualquiera de los dos componentes, y enzimas β-lactamasas refractarias a la inhibición por avibactam y capaces de hidrolizar ceftazidima.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos
No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos *in vitro* con ceftazidima/avibactam y metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina.

Puntos de corte de sensibilidad
Los puntos de corte de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) para ceftazidima/avibactam se pueden consultar en el siguiente sitio web (solo disponible en inglés):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica
Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima/avibactam en el intervalo de dosis (% *f*T> CMI de ceftazidima/avibactam). Para avibactam el índice PK-PD es el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (% *f*T> C_T).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos
La eficacia ha sido demostrada en estudios clínicos frente a los siguientes patógenos que fueron sensibles *in vitro* a ceftazidima/avibactam.

Infecciones intraabdominales complicadas
Microorganismos Gramnegativos
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Infecciones del tracto urinario complicadas
Microorganismos Gramnegativos
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación:
Microorganismos Gramnegativos
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas, aunque estudios *in vitro* indican que serían sensibles a ceftazidima/avibactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

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

Los datos *in vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftazidima/avibactam.
- *Staphylococcus aureus* (susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina)
- Anaerobios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Población pediátrica

Zavicefta se ha evaluado en pacientes pediátricos de 3 meses a <18 años de edad en estudios clínicos comparativos, aleatorizados y simple ciego de Fase 2, uno en pacientes con IIAc y otro en pacientes con ITUc. El objetivo principal de cada estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima/avibactam (+/− metronidazol). Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia; la eficacia fue un criterio de valoración descriptivo en ambos estudios. La tasa de curación clínica en la prueba de curación (PDC) (intención de tratar [IDT]) fue del 91,8% (56/61) para Zavicefta en comparación con el 95,5% (21/22) para meropenem en pacientes pediátricos con IIAc. La tasa de erradicación microbiológica en la PDC (micro-IDT) fue del 79,6% (43/54) para Zavicefta en comparación con el 60,9% (14/23) para cefepima en pacientes pediátricos con ITUc.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución

La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10% y del 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en el estado estacionario de ceftazidima y avibactam son de aproximadamente 17 L y 22 l, respectivamente, en adultos sanos tras dosis múltiples de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam perfundidas durante 2 horas cada 8 horas. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF) en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas. Los perfiles de tiempo concentración son similares para ELF y plasma.

La penetración de ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de ceftazidima de 4 a 20 mg/l o mayores en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron el 43% y 38% del AUC plasmático, respectivamente. Ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza. No se ha observado metabolización de avibactam en preparados de hígado humano (microsomas y hepatocitos). Avibactam inalterado es el principal componente relacionado con el fármaco presente en orina y en plasma humanos tras la administración de [^{14}C] -avibactam.

Eliminación

La semivida terminal ($t_{½}$) de ceftazidima y avibactam es de aproximadamente 2 hs tras de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 hs. Avibactam se excreta inalterado en la orina con un clearance renal de aproximadamente 158 mL/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular. Aproximadamente el 97% de la dosis de avibactam se recupera en la orina, el 95% dentro de las primeras 12 hs. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ceftazidima y avibactam es aproximadamente lineal en todo el rango de dosis estudiado (0,05 g a 2 g) para una administración única intravenosa. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima y avibactam tras múltiples perfusiones intravenosas de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam administradas cada 8 horas hasta 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y 7 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Insuficiencia hepática

La presencia de insuficiencia hepática leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en individuos a los que se administraron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la función renal no estuviese afectada. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Como ceftazidima y avibactam no parecen experimentar metabolismo hepático significativo, no se espera que el clearance sistémico de cada principio activo se vea alterado significativamente en casos de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
Se observó una disminución en el clearance de ceftazidima en pacientes de edad avanzada, el cual fue atribuido principalmente a la disminución relacionada con la edad del clearance renal de ceftazidima. La semivida de eliminación de ceftazidima fue de 3,5 a 4 horas tras la administración de un bolo intravenoso de 2 g cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

Tras la administración intravenosa de una dosis única de 500 mg de avibactam en perfusión IV de 30 minutos, se observó una semivida terminal de avibactam más lenta en pacientes de edad avanzada, que puede atribuirse a la disminución del clearance renal asociada a la edad.

Población pediátrica
La farmacocinética de ceftazidima y avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a <18 años de edad con infecciones presuntas o confirmadas después de una dosis única de ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg para pacientes con un peso <40 kg o Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos) para pacientes con un peso ≥40 kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en las cuatro cohortes de edad en el estudio (de 3 meses a <2 años, de 2 a <6 años, de 6 a <12 años y de 12 a <18 años). Los valores del AUC_{0-t} y C_{max} de ceftazidima y avibactam en las dos cohortes de mayor edad (pacientes pediátricos de 6 a <18 años), que tuvieron un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a los observados en sujetos adultos sanos con función renal normal que recibieron Zavicefta 2 g/0,5 g. Los datos de este estudio y los dos estudios pediátricos de Fase 2 en pacientes con IIAc y ITUc se combinaron con datos PK de adultos (Fase 1 a Fase 3) para actualizar el modelo PK poblacional, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro de los objetivos PK/PD. Los resultados de estas simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos con IIAc, ITUc y NAH/NAV, incluidos los ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia renal, dan como resultado una exposición sistémica y valores de logro de los objetivos PK/PD similares a los de adultos que reciben la dosis aprobada de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrada durante 2 horas, cada 8 horas.
La experiencia con el uso de ceftazidima y avibactam en los grupos pediátricos de 3 meses a <6 meses es limitada. Las pautas posológicas recomendadas se basan en simulaciones realizadas con los modelos PK poblacionales finales. Las simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas dan como resultado exposiciones comparables a otros grupos de edad con un logro de los objetivos PK/PD >90%. Según los datos de los ensayos clínicos pediátricos finalizados, con las pautas posológicas recomendadas, no hubo evidencia de exposición excesiva o insuficiente en los sujetos de 3 meses a <6 meses de edad.
Además, los datos en niños de 3 meses a <2 años con insuficiencia renal (CrCL ≤50 mL/min/1,73 m^2) son muy limitados, y no hay datos sobre insuficiencia renal grave en los ensayos clínicos pediátricos finalizados. Se utilizaron modelos PK poblacionales para ceftazidima y avibactam para realizar simulaciones en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo y raza
La farmacocinética de ceftazidima/avibactam no se vio afectada significativamente por el sexo o la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Se recomienda el uso de Zavicefta para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gramnegativos en pacientes adultos y pediátricos de 3 meses de edad y mayores con opciones terapéuticas limitadas sólo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Posología
Pauta posológica en adultos con clearance de creatinina (CrCL) >50 mL/min
La Tabla 1 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para adultos con clearance de creatinina estimado (CrCL) > 50 mL/min (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Tabla 1 Dosis recomendada para adultos con CrCL estimado > 50 mL/min[1]

Tipo de infección	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento

IIAc[2,3]	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 días
ITUc, incluyendo pielonefritis[3]	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 días[4]
NAH/NAV[3]	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 días
Bacteriemia asociada o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones anteriores	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de la infección.
Infecciones por microorganismos aerobios Gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas[2,3]	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A determinar según la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente[5]

[1] CrCL estimado usando la fórmula Cockcroft-Gault
[2] Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso
[3] Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos Grampositivos cuando éstos sean conocidos o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso
[4] La duración total mostrada puede incluir Zavicefta intravenosa seguida de una terapia oral adecuada
[5] La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada

Pauta posológica en pacientes pediátricos con clearance de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m²

La Tabla 2 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para pacientes pediátricos con clearance de creatinina estimado (CrCL) >50 mL/min/1,73m² (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Tabla 2: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado[1] >50 mL/min/1,73 m²

Tipo de infección	Grupo de edad	Dosis de **ceftazidima**/avibactam[7]	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc[2,3] o ITUc, incluyendo pielonefritis[3] o NAH/NAV[3] o Infecciones por microorganismos aerobios Gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas[2,3]	6 meses a <18 años	**50 mg/kg**/12,5 mg/kg **hasta un máximo de 2 g**/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días ITUc[4]: 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días Opciones terapéuticas limitadas: a determinar según la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente[5]
			Cada 8 horas	2 horas	
	3 meses a <6 meses[6]	**40 mg/kg**/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

[1] CrCL estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.
[2] Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso.
[3] Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos Grampositivos cuando estos sean conocidos por o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso.
[4] La duración total del tratamiento que se muestra puede incluir Zavicefta intravenosa seguida de una terapia oral adecuada.
[5] La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada.
[6] La experiencia con el uso de Zavicefta en pacientes pediátricos de 3 meses a <6 meses es limitada (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

[7] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado > 50 - ≤ 80 mL/min) (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

La Tabla 3 muestra los ajustes de la dosis recomendada en adultos con CrCL estimado ≤ 50 mL/min (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pauta posológica en adultos con CrCL ≤50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para adultos con CrCL estimado ≤ 50 mL/min[1]

Grupo de edad	CrCL estimado (mL/min)	Dosis de **ceftazidima**/avibactam[2,4]	Frecuencia	Tiempo de la perfusión
Adultos	31-50	**1 g**/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 24 horas	
	Insuficiencia renal terminal incluyendo hemodiálisis[3]	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 48 horas	

[1]CrCL estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault

[2]Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS)

[3] Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver SOBREDOSIS y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). La administración de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

[4] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

La Tabla 4 y la Tabla 5 muestran los ajustes de la dosis recomendada en pacientes pediátricos con CrCL estimado ≤50 mL/min/1,73 m^2 según los diferentes grupos de edad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pauta posológica en pacientes pediátricos ≥2 años de edad con CrCL < 50 mL/min/1,73 m^2

Tabla 4: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado[1] **≤** 50 mL/min/1,73 m^2

Grupo de edad	CrCL estimado (mL/min/1,73 m^2)	Dosis de **ceftazidima**/avibactam[2,4]	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Pacientes pediátricos de 2 a <18 años	31-50	**25 mg/kg**/6,25 mg/kg **hasta un máximo de** 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg **hasta un máximo de 0,75 g**/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Insuficiencia renal terminal incluyendo hemodiálisis[3]		Cada 48 horas	

[1] CrCL estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

[2] Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

[3] Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver SOBREDOSIS y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). La administración de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

[4] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Pauta posológica en pacientes pediátricos <2 años de edad con CrCL <50 mL/min/1,73 m²

Tabla 5: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado[1] ≤50 mL/min/1,73 m²

Grupo de edad	CrCL estimado (mL/min/1,73 m²)	Dosis de ceftazidima/avibactam[2,3]	Frecuencia	Tiempo de perfusión
3 a <6 meses	De 31 a 50	**20 mg/kg**/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a <2 años		**25 mg/kg**/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	
3 a <6 meses	De 16 a 30	**15 mg/kg**/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a <2 años		**18,75 mg**/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

[1] Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.
[2] Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).
[3] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos <2 años de edad con un CrCL <16 mL/min/1,73 m².

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zavicefta en pacientes pediátricos <3 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración
Uso intravenoso
Zavicefta se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de adecuado.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.
Zavicefta (ceftazidima/avibactam) es un producto combinado; cada frasco ampolla contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam en una proporción fija de 4:1. Las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándar. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaño adecuado.
Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas antes de la administración.

Cada frasco ampolla es para un solo uso.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 8-40 mg/mL de ceftazidima. Todos los cálculos deben completarse antes de iniciar estos

pasos. **Para los pacientes pediátricos de 3 a 12 meses**, también se proporcionan los pasos detallados para preparar una concentración de 20 mg/mL (suficiente para la mayoría de las situaciones).

1. Prepare la **solución reconstituida (167,3 mg/mL** de ceftazidima):
   a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco ampolla e inyecte 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
   b) Retire la aguja y agite el frasco ampolla hasta obtener una solución transparente.
   c) Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco ampolla **después** de que el producto se haya disuelto para liberar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

2. Prepare la **solución final** para perfusión (la concentración final debe ser de **8 a 40 mg/mL** de ceftazidima):
   a) Bolsa de perfusión: Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/mL (5%) solución inyectable o solución de Ringer Lactato.
   b) Jeringa de perfusión: Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución inyectable o dextrosa 50 mg/mL (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.

Ver la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 Preparación de dosis de Zavicefta para pacientes adultos y pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN

Dosis de Zavicefta (ceftazidima)[1]	Volumen a extraer del frasco ampolla reconstituido	Volumen final después de la dilución en bolsa de perfusión[2]	Volumen final en jeringa de perfusión
2 g	Todo el volumen (aproximadamente 12 mL)	De 50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	De 25 mL a 125 mL	De 25 mL a 50 mL
0,75 g	4,5 mL	De 19 mL a 93 mL	De 19 mL a 50 mL
Todas las demás dosis	Volumen (mL) calculado según la dosis requerida: **Dosis (mg de ceftazidima) ÷ 167,3 mg/mL de ceftazidima**	El volumen (mL) variará según el tamaño de la bolsa de perfusión disponible y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima)	El volumen (mL) variará según el tamaño de la jeringa de perfusión disponible y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima)

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.
[2] Diluya hasta una concentración final de ceftazidima de 8 mg/mL para lograr una estabilidad en uso hasta 12 horas a 2 - 8 °C, seguido de hasta 4 horas a no más de 25 °C (es decir, diluir una dosis de 2 g de ceftazidima en 250 mL, dosis de 1 g de ceftazidima en 125 mL, dosis de 0,75 g de ceftazidima en 93 mL, etc.). Todas las demás concentraciones de ceftazidima (> 8 mg/mL a 40 mg/mL) tienen una estabilidad en uso de hasta 4 horas a no más de 25 °C.

<u>Preparación de Zavicefta para uso en pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad en JERINGA DE PERFUSIÓN:</u>

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 20 mg/mL de ceftazidima (suficiente para la mayoría de las situaciones). Se pueden preparar concentraciones alternativas, pero deben tener un rango de concentración final de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima.

1. Prepare la **solución reconstituida** (**167,3 mg/mL** de ceftazidima):
   a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco ampolla e inyecte 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
   b) Retire la aguja y agite el frasco ampolla hasta obtener una solución transparente.

c) Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco ampolla **después** de que el producto se haya disuelto para liberar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

2. Prepare la **solución final** para perfusión a una concentración final de **20 mg/mL** de ceftazidima:
   a) Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución inyectable o dextrosa 50 mg/mL (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.
   b) Consulte las Tablas 7, 8 o 9 a continuación para confirmar los cálculos. Los valores que se muestran son aproximados, ya que puede ser necesario redondear a la marca de graduación más cercana de una jeringa del tamaño adecuado. Tenga en cuenta que las tablas NO incluyen todas las posibles dosis calculadas, pero pueden utilizarse para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 7: Preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/mL de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con clearance de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m^2

Edad y dosis de Zavicefta (mg/kg)[1]	Peso (kg)	Dosis (mg ceftazidima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco ampolla (mL)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (mL)
De 6 meses a 12 meses 50 mg/kg de ceftazidima	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
De 3 meses a <6 meses 40 mg/kg de ceftazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

[1] Basado únicamente en el componente ceftazidima.

Tabla 8: Preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/mL de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con clearance de creatinina (CrCL) de 31 a 50 mL/min/1,73 m^2

Edad y dosis de Zavicefta (mg/kg)[1]	Peso (kg)	Dosis (mg ceftazidima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco ampolla (mL)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (mL)
De 6 meses a 12 meses 25 mg/kg de ceftazidima	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
De 3 meses a <6 meses	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4

20 mg/kg de ceftazidima	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

[1] Basado únicamente en el componente ceftazidima.

Tabla 9: Preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/mL de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con clearance de creatinina (CrCL) de 16 a 30 mL/min/1,73 m^2

Edad y dosis de Zavicefta (mg/kg)[1]	Peso (kg)	Dosis (mg de ceftazidima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco ampolla (mL)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (mL)
De 6 meses a 12 meses 18,75 mg/kg de ceftazidima	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
De 3 meses a <6 meses 15 mg/kg de ceftazidima	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

[1] Basado únicamente en el componente ceftazidima.

Incompatibilidades
La compatibilidad de Zavicefta con otros medicamentos no ha sido establecida. Zavicefta no debe mezclarse o añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.
Hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Reacciones de hipersensibilidad
Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (ver CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zavicefta y tomar medidas de emergencia adecuadas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmos coronarios alérgicos agudos que pueden resultar en infarto de miocardio, ver REACCIONES ADVERSAS).

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente antibacteriano β-lactámico. Se debe tener precaución si ceftazidima/avibactam se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Con ceftazidima/avibactam se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Zavicefta (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de tratamiento específico para *Clostridioides difficile.* No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Insuficiencia renal
Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Ocasionalmente se han notificado secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis de ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal, se aconseja controlar estrechamente el clearance de creatinina estimado. En algunos pacientes, especialmente al inicio del curso de la infección, el clearance de creatinina estimado a partir de creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Nefrotoxicidad
El tratamiento concomitante con dosis altas de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar negativamente a la función renal.

Seroconversión del test de antiglobulina directa (Prueba de Coombs o DAGT) y riesgo potencial de anemia hemolítica
El uso de ceftazidima/avibactam puede causar el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT, o test de Coombs), lo que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmunológica inducida por fármacos (ver REACCIONES ADVERSAS). Mientras la seroconversión del DAGT en pacientes tratados con Zavicefta fue muy frecuente en los estudios clínicos (el rango estimado de seroconversión a través de estudios de Fase 3 fue del 3,2% al 20,8% en pacientes con un test de Coombs negativo al inicio del estudio y en al menos una prueba de seguimiento), no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva durante el tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con Zavicefta. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zavicefta.

Limitaciones de los datos clínicos
Los estudios clínicos de eficacia y seguridad de Zavicefta se han realizado sólo en IIAc, ITUc y NAH (incluido NAV).

Infecciones intraabdominales complicadas en adultos
En dos estudios en pacientes con IIAc, el diagnóstico más común (aproximadamente el 42%) fue la perforación apendicular o absceso periapendicular. Aproximadamente el 87% de los pacientes tenían una puntuación APACHE II de ≤ 10 y el 4% presentaba bacteriemia al inicio del estudio. Se produjo la muerte en el 2,1% (18/857) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 1,4% (12/863) de los pacientes que recibieron meropenem.

Dentro un subgrupo con CrCL de 30 a 50 mL/min al inicio del estudio, se produjo la muerte en el 16,7% (9/54) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 6,8% (4/59) de los pacientes que recibieron meropenem. Los pacientes con CrCL de 30 a 50 mL/min recibieron una dosis más baja de Zavicefta que la que se recomienda actualmente para los pacientes de este subgrupo.

Infecciones complicadas del tracto urinario en adultos
En dos estudios en pacientes con ITUc, 381/1091 (34,9%) pacientes fueron reclutados con ITUc sin pielonefritis mientras que 710 (65,1%) fueron reclutados con pielonefritis aguda (población mMITT). Un total de 81 pacientes ITUc (7,4%) tenían bacteriemia al inicio del estudio.

Neumonía adquirida en el hospital (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica) en adultos
En un solo estudio en pacientes con neumonía nosocomial 280/808 (34,7%) presentaron NAV y 40/808 (5%) presentaron bacteriemia al inicio.

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

El uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a patógenos aerobios Gramnegativos con opciones terapéuticas limitadas se basa en la experiencia con ceftazidima sola y en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazidima/avibactam (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Espectro de actividad de ceftazidima/avibactam
Ceftazidima tiene poca o ninguna actividad frente a la mayoría de los microorganismos Grampositivos y anaerobios (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Se deben utilizar agentes antibacterianos adicionales cuando se sepa o se sospeche que estos patógenos pueden contribuir al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan ceftazidima, incluyendo β-lactamasas de la clase A de Ambler y β-lactamasas de clase C. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo-β-lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D (ver PROPIEDADES FARMACODINAMICAS).

Microorganismos no sensibles
El uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencias con pruebas de laboratorio
Ceftazidima puede interferir con los métodos de reducción del cobre (Benedict, Fehling, Clinitest) para la detección de glucosuria conduciendo a resultados falsos positivos. Ceftazidima no interfiere con las pruebas basadas en enzimas para la glucosuria.

Dietas pobres en sodio
Este medicamento contiene aproximadamente 146 mg de sodio por frasco ampolla equivalente al 7,3% de la ingesta máxima diaria recomendada (IDR) por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
La dosis diaria máxima de este medicamento es equivalente al 22% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. Se considera que Zavicefta tiene un contenido elevado en sodio.
Esto se debe tener en cuenta cuando se administre Zavicefta a pacientes con dietas pobres en sodio. Zavicefta puede ser diluido con soluciones que contienen sodio y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

Población pediátrica
Existe un riesgo potencial de sobredosis, especialmente en pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 meses de edad. Se debe tener cuidado al calcular el volumen de administración de la dosis (ver SOBREDOSIS).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
Ceftazidima
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

Avibactam
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con avibactam.

Toxicidad para la reproducción
En conejas preñadas a las que se administró avibactam 300 y 1.000 mg/kg/día, se observó un menor peso medio fetal y un retraso en la osificación, potencialmente relacionadas con la toxicidad materna. Los niveles de exposición plasmática materno y fetal de NOAEL (100 mg/kg/día) indican un margen de seguridad moderado a bajo.

En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal ni en la fertilidad. Tras la administración de avibactam en ratas durante todo el embarazo y la lactancia, no hubo efecto en la supervivencia de las crías, en su crecimiento ni en su desarrollo; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de dilatación de la

pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las crías de rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces la exposición terapéutica en humanos.

Fertilidad
No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad en humanos. No hay disponibles datos de estudios en animales con ceftazidima. Los estudios en animales con avibactam no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad.

Embarazo
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios en animales con avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos (ver Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad).

Ceftazidima/avibactam sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia
Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ceftazidima /avibactam, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la recaptación activa de avibactam desde el compartimiento sanguíneo y por lo tanto afectan a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente de la OAT) inhibe esta recaptación en un 56% a 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam. Dado que no se ha realizado ningún estudio clínico de interacción de avibactam y probenecid, no se recomienda la administración conjunta de avibactam y probenecid.

Avibactam no mostró inhibición significativa *in vitro* de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción *in vitro* del citocromo P450 a concentraciones clínicamente relevantes. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por lo que su potencial de interacción a través de estos mecanismos se considera que es bajo.

Los datos clínicos han demostrado que no existe interacción entre ceftazidima y avibactam ni entre ceftazidima/avibactam y metronidazol.

Otros tipos de interacción
El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (como por ejemplo, furosemida) puede perjudicar la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y de otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero debe evitarse esta combinación debido a la posibilidad de antagonismo *in vivo*.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Tras la administración de Zavicefta pueden producirse reacciones adversas (p.ej. mareo) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
En siete ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3, se incluyeron 2.024 adultos que fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes tratados con Zavicefta fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y la diarrea fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con ceftazidima sola y/o identificadas durante los ensayos de Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta. Las reacciones adversas están clasificadas según frecuencia y de acuerdo con la de Clasificación por Órganos y Sistemas. Las categorías de frecuencia se obtienen de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio que pueden ser clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 and <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 and <1/100)
Raras (≥1/10.000 and <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 10 Frecuencia de reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

Sistema de Clasificación de Órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluyendo candidiasis Vulvovaginal y candidiasis Oral)	Colitis por *Clostridioides difficile,* Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba directa de Coombs positiva	Eosinofilia, Trombocitosis, Trombocitopenia	Neutropenia, Leucopenia, Linfocitosis		Agranulocitosis, Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareo	Parestesia		
Trastornos cardíacos					Síndrome de Kounis,[a,*]
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Dolor abdominal, Nauseas, Vómitos	Disgeusia		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa, Elevación de aspartato aminotransferasa, Elevación de fosfatasa alcalina en sangre, Elevación de gamma-glutamiltransferasa, Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre			Ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular, Urticaria, Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Angioedema, Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Elevación de creatinina sérica, Elevación de urea en sangre, Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión, Flebitis en el lugar de la perfusión, Fiebre			

[*] Reacción adversa post comercialización.
[a] Síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica.

Población pediátrica
La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 2 ensayos en los que 61 pacientes (desde 3 años hasta menos de 18 años de edad) con IIAc y 67 pacientes con ITUc (desde 3 meses a menos de 18 años de edad) recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con IIAc e ITUc.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS
La sobredosis con ceftazidima/avibactam puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma por el componente ceftazidima.
Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. A lo largo de un período de hemodiálisis de 4 horas, se eliminó el 55% de la dosis de avibactam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4 658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4 943-1455

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C, en el envase original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución
El vial reconstituido debe ser utilizado inmediatamente.

Después de la dilución

Bolsas de perfusión
Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes enumerados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* (concentración de ceftazidima 8 mg/mL), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un máximo de 12 horas a 2-8 °C, seguido de hasta 4 horas a no más de 25°C.

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes enumerados en la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* (concentración de ceftazidima > 8 mg/mL a 40 mg/mL), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un máximo de 4 horas a no más de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben exceder los establecidos anteriormente.

Jeringas de perfusión
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un máximo de 6 horas a no más de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 6 horas a no más de 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN
Envase que contiene 10 frascos ampolla para Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.626
Elaborado por: ACS DOBFAR S.P.A.; Via A. Fleming, 2, 37135, Verona, Italia.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902

En Uruguay:
Importado y representado por: Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 – Of. 504 – WTC Torre IV - Montevideo. D.T. Q.F. Paula Arcia
En caso de Intoxicación, comunicarse con el CIAT: Tel 1722
Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0004 1359 85782

En Paraguay:
Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 – Edificio Citicenter 4to Piso. Asunción
D.T.: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.
Venta bajo receta simple archivada.
Conservar a temperatura no superior a 30 °C, proteger de la luz.
Certificado de Registro Sanitario N° EF-002285-01
Sobredosis: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito de Avda. Gral Santos y T. Mongelos. Tel. 220 418 Asunción. Paraguay.
Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0098 0044 10268

Fecha última revisión: *…/…/…*
LPD: *19/Feb/2024*