

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**ZAVICEFTA®**  
Ceftazidima/Avibactam  
Solución  
2 g / 0.5 g  
Inyectable

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ZAVICEFTA®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ceftazidima/Avibactam

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Polvo para solución para infusión.  
Un polvo estéril de color blanco a amarillo

---

El frasco con polvo contiene:

Ceftazidima pentahidratada equivalente a Ceftazidima	2 g
Avibactam sódico equivalente a Avibactam	0.5 g
Excipiente	c.s.

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Zavicefta está indicada en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones de Precauciones generales y propiedades farmacodinámicas):

- Infección intrabdominal complicada (IIAc)
- Infección del tracto urinario complicada, que incluye pielonefritis (ITUc)
- Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas

Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos. Para el tratamiento de IIAc utilizar en combinación con metronidazol.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular de peptidoglicano bacteriano tras su unión a las proteínas de unión a penicilina (PBP: penicillin binding proteins), lo que conduce a la lisis celular bacteriana y la muerte. Este amplio espectro de la cefalosporina es activo contra muchas bacterias patógenas Gram-negativas y Gram-positivas importantes in vitro. Avibactam es un inhibidor  $\beta$ -lactamasas no  $\beta$ -lactámico, que actúa mediante la formación de un conducto covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe tanto las  $\beta$ -lactamasas de la clase A y clase B de Ambler, que incluye  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y enzimas AmpC. Avibactam también inhibe las carbapenemasas OXA 48 clase D, la cual no hidroliza significativamente a la ceftazidima. Avibactam no tiene actividad antibacteriana in vitro clínicamente relevante. Avibactam no indujo la transcripción del blaAmpC en *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* o *Pseudomonas aeruginosa* in vitro a concentraciones que se utilizan para tratar a los pacientes.

### **Mecanismo de resistencia**

Ceftazidima-avibactam no es activo contra bacterias que producen metalo- $\beta$ -lactamasas. Los mecanismos de resistencia bacteriana que potencialmente podrían afectar ceftazidima-avibactam incluyen PBP mutantes o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa de cualquier compuesto, una salida activa de cualquiera de los compuestos, enzimas  $\beta$ -lactamasas mutadas o adquiridas insensibles a avibactam y capaces de hidrolizar la ceftazidima.

### **Resistencia cruzada**

Una ausencia de resistencia cruzada entre ceftazidima-avibactam y fluoroquinolonas o aminoglicósidos se ha demostrado in vitro usando aislados clínicos molecularmente caracterizados. Algunas cepas resistentes a ceftazidima (y otras cefalosporinas) o carbapenems son susceptibles a la ceftazidima-avibactam. Hay resistencia cruzada con agentes antibacterianos  $\beta$ -lactámicos, que incluyen carbapenems, cuando el mecanismo es la producción de metalo- $\beta$ -lactamasas, tales como VIM-2.

### **Interacción con otros agentes antimicrobianos**

Las pruebas de interacción in vitro con ceftazidima-avibactam mostraron que ceftazidima-avibactam tiene poco potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros antibióticos de diferentes clases (por ejemplo, metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina, tigeciclina).

### **Pruebas de sensibilidad**

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies. La información local sobre resistencias es deseable, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves.

La susceptibilidad a ceftazidima-avibactam de un aislado clínico dado debe ser determinada por métodos estándar. Las interpretaciones de los resultados de las pruebas deben realizarse de conformidad con las directrices en enfermedades infecciosas y de microbiología clínica locales

### **Relación farmacocinética/farmacodinámica**

La actividad antimicrobiana de ceftazidima-avibactam contra patógenos específicos se ha demostrado que correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo de la concentración libre del medicamento por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima-avibactam durante el intervalo de dosis (% fT > MIC de ceftazidima-avibactam) para ceftazidima y el porcentaje de tiempo de la concentración libre de medicamento por encima de un umbral de concentración durante el intervalo de dosis (% fT > CT) para avibactam.

### **Eficacia clínica frente a patógenos específicos**

Se ha demostrado eficacia en estudios clínicos contra los agentes patógenos, que figuran en cada indicación, que fueron susceptibles a ceftazidima-avibactam in vitro.

### **Infecciones intra-abdominales complicadas**

*Microorganismos Gram-negativos*

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

**Infecciones del tracto urinario complicadas**

*Microorganismos Gram-negativos*

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

**Neumonía adquirida en el Hospital incluido neumonía asociada a ventilador**

*Microorganismos Gram-negativos*

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

La eficacia clínica no se ha establecido contra los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas aunque los estudios in vitro sugieren que serían susceptibles a ceftazidima-avibactam en ausencia de los mecanismos de resistencia adquiridos.

*Microorganismos Gram-negativos*

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

La ceftazidima-avibactam es activa in vitro contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, pero no es generalmente activa contra otras bacterias Gram- positivas clínicamente importantes que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

**Eficacia y seguridad clínica**

*Infecciones intrabdominales complicadas*

Un total de 1058 adultos con infecciones intraabdominales complicadas (definidas como infecciones que requieren intervención quirúrgica y que se extienden más allá de la víscera hueca en el espacio intraperitoneal) fueron asignados al azar y recibieron tratamiento en dos estudios idénticos aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciego (RECLAIM 1 y RECLAIM 2) que compararon ceftazidima-avibactam (2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam) administrado por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas más metronidazol (500 mg) a meropenem (1000 mg) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. La duración del

tratamiento fue de 5 a 14 días. La población con intención de tratar modificada (MITT: modified intent-to-treat) incluyó a todos los pacientes que cumplieron con la definición de la enfermedad de IAc y recibieron al menos 1 dosis del medicamento de estudio. La población clínicamente evaluable (CE) incluyó pacientes que tenían un diagnóstico adecuado de IAc y excluyó a los pacientes con una especie bacteriana que por lo general no se espera que responda a ninguno de los dos medicamentos de estudio (es decir, *Acinetobacter baumannii* o *Stenotrophomonas spp*) y/o que tenían un importante desvío del protocolo que afectó la evaluación de la eficacia.

El punto final de eficacia primaria fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC: test of cure) en las poblaciones coprimarias CE y los pacientes MITT de la Tabla 1 a continuación.

**Tabla 1 Tasa de curación clínica en la TOC (RECLAIM MITT y la población CE)**

Conjunto de análisis Respuesta	Número (%) de pacientes		
	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Diferencia (%) 95% de CI
MITT	(N=520)	(N=523)	
Curación clínica	429 (82.5)	444 (84.9)	-2.4 (-6.90, 2.10)
CE	(N=410)	(N=416)	
Curación clínica	376 (91.7)	385 (92.5)	-0.8 (-4.61, 2.89)

La velocidad de curación clínica en el TOC por patógenos en población con intención de tratar modificada de manera microbiológica (mMITT: microbiologically modified intent-to-treat) para aerobios Gram-negativos se muestra en la Tabla 2 a continuación.

**Tabla 2 Tasa de curación clínica en la TOC por patógeno de línea base (frecuencia combinada de ≥10) Gram-negativo (conjunto de análisis RECLAIM mMITT)**

Patógeno	Número de pacientes					
	CAZ-AVI + MTZ (N=413)			Meropenem (N=410)		
	Velocidad de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Velocidad de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Enterobacteriaceae</i>	81.4	272	334	86.4	305	353
<i>Citrobacter freundii</i> complejo	77.8	14	18	75.0	9	12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	80.0	4	5	100	5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	84.6	11	13	84.2	16	19

<i>Escherichia coli</i>	80.4	218	271	87.0	248	285
<i>Klebsiella oxytoca</i>	77.8	14	18	80.0	12	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78.4	40	51	75.5	37	49
<i>Proteus mirabilis</i>	62.5	5	8	77.8	7	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85.7	30	35	94.4	34	36

Otros 432 adultos con infecciones intraabdominales complicadas fueron asignados al azar y recibieron tratamiento en un estudio multicéntrico doble ciego (RECLAIM 3) realizado en 3 países asiáticos (China, República de Corea y Vietnam). La población de pacientes y los aspectos clave del diseño del estudio fueron idénticos a RECLAIM, aparte de que el punto final de eficacia primaria de la respuesta clínica en la visita de TOC estaba únicamente en la población de EC (Ver tabla 3).

**Tabla 3 Tasa de curación clínica en la TOC (RECLAIM3 CE at TOC)**

	Número (%) de pacientes		
	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Diferencia (%) 95% CI
	(N=177)	(N=184)	
Curación clínica	166 (93.8)	173 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)

Las tasas de curación clínica en TOC por patógeno en la población de intención de tratar microbiológicamente modificada (mMITT) para aerobios Gram-negativos se muestran en la Tabla 7 a continuación.

**Tabla 4 Tasa de curación clínica en la TOC común (Frecuencia combinada de  $\geq 7$ ) Gram- negativos como Patógeno basal (RECLAIM3 mMITT)**

Patógeno	Número de pacientes					
	CAZ-AVI + MTZ (N=143)			Meropenem (N=152)		
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Enterobacteriaceae</i>	80.9	93	115	92.7	115	124
<i>Citrobacter freundii</i> complex	62.5	5	8		0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	5	5	66.7	2	3
<i>Escherichia coli</i>	83.3	70	84	94.4	84	89
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100	5	5	100	5	5

**Tabla 4 Tasa de curación clínica en la TOC común (Frecuencia combinada de  $\geq 7$ ) Gram- negativos como Patógeno basal (RECLAIM3 mMITT)**

Patógeno	Número de pacientes					
	CAZ-AVI + MTZ (N=143)			Meropenem (N=152)		
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82.1	23	28	88.6	31	35
<i>Proteus mirabilis</i>	66.7	2	3	100	5	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82.4	14	17	85.0	17	20

*Infecciones del tracto urinario complicadas*

Un total de 1020 adultos con infección urinaria complicada documentada (cUTI) (737 con pielonefritis aguda y 283 con cUTI sin pielonefritis aguda) fueron asignados al azar y recibieron tratamiento en un estudio comparativo de fase III multicéntrico, doble ciego. El tratamiento fue con Ceftazidime-avibactam (2000 mg / 500 mg) IV durante 120 minutos cada 8 horas o doripenem 500 mg IV durante 60 minutos cada 8 horas. Hubo un cambio opcional a la terapia oral para los pacientes que tuvieron mejoría clínica como se define en el protocolo del estudio después de un mínimo de 5 días de tratamiento IV. La duración total de la terapia antibiótica (IV más oral) fue de 10 días (opcionalmente hasta 14 si era bacteriémica). La población mMITT incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de cUTI, recibió al menos 1 dosis de tratamiento del estudio y tenía un cultivo de orina previa al tratamiento que calificaba para el estudio con 105 UFC / mL de un patógeno Gram-negativo y no más de 2 especies de microorganismos. Se excluyó a cualquier paciente con un patógeno Gram-positivo, o una especie bacteriana que no se esperaba que respondiera a ambos fármacos del estudio.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la respuesta microbiológica por paciente en la visita TOC en el grupo de análisis mMITT.

**Tabla 5 Tasa de respuesta microbiológica favorable por paciente en TOC (Conjunto de análisis RECAPTURE mMITT)**

		CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Diferencia (%) (95% CI)
Respuesta microbiológica por paciente	Favorable	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)

Las tasas de respuesta microbiológica favorable en TOC por patógeno en la población de mMITT se muestran en la tabla a continuación.

**Tabla 6 Tasa de respuesta microbiológica favorable por patógeno en el TOC por patógeno de referencia común (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) (RECUPTURE mMITT)**

Patógeno	Número de pacientes					
	CAZ-AVI (N=393)			Doripenem (N=417)		
	Tasa de respuesta favorable (%)	Número de respuestas favorables	N	Tasa de respuesta favorable (%)	Número de respuestas favorables	n
<i>Enterobacteriaceae</i>	78.3	299	382	70.6	281	398
<i>Enterobacter cloacae</i>	54.5	6	11	69.2	9	13
<i>Escherichia coli</i>	78.4	229	292	71.9	220	306
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75.0	33	44	62.5	35	56
<i>Proteus mirabilis</i>	94.1	16	17	69.2	9	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66.7	12	18	75.0	15	20

*Neumonía adquirida en el hospital*

Un total de 808 adultos con neumonía nosocomial (35% con VAP) fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en un estudio comparativo de fase III doble ciego de Ceftazidima-avibactam (2000 mg / 500 mg) IV durante 120 minutos cada 8 horas ó meropenem 1g IV más de 30 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. La población con intención de tratar clínicamente modificada (cMITT) incluyó pacientes que cumplían los criterios mínimos de enfermedad, recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio y que habían obtenido adecuadamente cultivos respiratorios o sanguíneos iniciales que demostraban patógenos Gram negativos, excluyendo pacientes con infecciones por Gram negativos monomicrobianos con especies no se espera que responda a ambos fármacos del estudio (por ejemplo, especies de *Acinetobacter* o especies de *Stenotrophomonas*). El cMITT también incluyó pacientes en los que no se identificaron patógenos etiológicos a partir de cultivos respiratorios o hemocultivos al inicio del estudio. El CE en el conjunto de análisis TOC fue el subconjunto clínicamente evaluable del cMITT.

La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de TOC en las poblaciones co-primarias de cMITT y CE en TOC. Ver Tabla a continuación.

**Tabla 7 Tasas de curación clínica en TOC (REPROVE cMITT y CE en los conjuntos de análisis TOC)**

Grupo de análisis	Número (%) de pacientes			
	Respuesta	CAZ-AVI (N=356)	Meropenem (N=370)	Diferencia (%) 95% CI
cMITT	Curación clínica	245 (68.8)	270 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)

Grupo de análisis	Número (%) de pacientes			
	Respuesta	CAZ-AVI	Meropenem	Diferencia (%) 95% CI
CE en TOC		(N=257)	(N=270)	
	Curación clínica	199 (77.4)	211 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)

Las tasas de mortalidad por todas las causas en el día 28 (cMITT) fue de 8,4% (30/356) y 7,3% (27/370) de ceftazidima-avibactam y pacientes tratados con meropenem, respectivamente.

La tasa de curación clínica y la tasa de respuesta microbiológica favorable al TOC por patógeno en mMITT para aerobios Gram-negativos se muestran en las tablas 8 y 9.

**Tabla 8 Tasa de curación clínica con TOC en común (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) Gram-negativo como patógeno basal (REPROVE mMITT)**

Patógeno	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Enterobacteriaceae</i>	73.6	89	121	75.4	104	138
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62.5	5	8	50.0	4	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	92.3	24	26	54.5	12	22
<i>Escherichia coli</i>	64.7	11	17	75.0	15	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	72.9	43	59	77.5	55	71
<i>Proteus mirabilis</i>	85.7	12	14	75.0	9	12
<i>Serratia marcescens</i>	73.3	11	15	92.3	12	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60.3	35	58	74.5	35	47
<i>Haemophilus influenzae</i>	81.3	13	16	80.0	20	25

**Tabla 9 Respuesta microbiológica por patógeno en el TOC por patógeno Gram-negativo basal común (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) Gram-negativo (REPROVE mMITT)**

Patógeno	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
	Tasa de respuesta favorable (%)	Número de respuesta favorable	N	Tasa de respuesta favorable (%)	Número de respuesta favorable	n
<i>Enterobacteriaceae</i>						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62.5	5	8	62.5	5	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	80.8	21	26	59.1	13	22



**Tabla 9 Respuesta microbiológica por patógeno en el TOC por patógeno Gram-negativo basal común (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) Gram-negativo (REPROVE mMITT)**

Patógeno	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
	Tasa de respuesta favorable (%)	Número de respuesta favorable	N	Tasa de respuesta favourable (%)	Número de respuesta favorable	n
<i>Escherichia coli</i>	76.5	13	17	80.0	16	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62.7	37	59	74.6	53	71
<i>Proteus mirabilis</i>	78.6	11	14	66.7	8	12
<i>Serratia marcescens</i>	66.7	10	15	61.5	8	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37.9	22	58	38.3	18	47
<i>Haemophilus influenzae</i>	87.5	14	16	92.0	23	25

## Propiedades farmacocinéticas

### Distribución

La unión a proteína humana tanto de ceftazidima como de avibactam es baja, aproximadamente el 10% y el 8%, respectivamente. Los volúmenes en estado estacionario de distribución de ceftazidima y avibactam fueron comparables, aproximadamente 22 L y 18 L, respectivamente, en adultos sanos después de múltiples dosis de 2000 mg/500 mg de ceftazidima-avibactam en infusión durante 2 horas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima y avibactam después de la administración de dosis única y múltiple de Zavicefta fueron similares a los determinados cuando ceftazidima o avibactam se administraron solos. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el líquido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF: epithelial lining fluid) en la misma medida con concentraciones de alrededor de 30% del plasma y un perfil de tiempo de concentración similar entre ELF y plasma.

La exposición de plasma de ceftazidima y avibactam fue comparable entre pacientes con diferentes indicaciones, IIAc, ITUc y NP.

La penetración de ceftazidima en la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que resulta en bajos niveles de ceftazidima en el LCR en ausencia de inflamación. Sin embargo, las concentraciones de 4 a 20 mg/l o más se consiguen en el LCR cuando las meninges están inflamadas. La penetración de Avibactam en la barrera hematoencefálica no se ha estudiado clínicamente, sin embargo, en conejos con meninges inflamadas, las exposiciones de LCR de ceftazidima y avibactam fueron del 43% y el 38% de las ABC en plasma, respectivamente. Para ceftazidima, las concentraciones en exceso de la MIC de ceftazidima-avibactam para los patógenos comunes se pueden conseguir en los tejidos tales como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso, sinovial, pleural y los fluidos peritoneales. La ceftazidima atraviesa la placenta con facilidad, y se excreta en la leche materna. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el sitio de infecciones de la piel, con concentraciones tisulares aproximadamente iguales a las concentraciones en plasma libres de medicamento.

### Biotransformación

La ceftazidima no se metaboliza. No se observó ningún metabolismo de avibactam en preparaciones de hígado humano (microsomas y hepatocitos). El avibactam inalterado fue el

componente principal relacionado con el medicamento en el plasma y orina humanos tras la administración de [14C]-avibactam.

### **Eliminación**

La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) tanto de ceftazidima como de avibactam es de aproximadamente 2 horas después de la administración por vía IV. La ceftazidima se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular; aproximadamente un 80 - 90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las siguientes 24 h. Avibactam se excreta sin cambios en la orina con una depuración renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular; aproximadamente el 97% de la dosis se recupera en la orina, 95% dentro de 12 h. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por la bilis y menos del 0.25% de avibactam se excreta en las heces.

### **Linealidad/no linealidad**

La farmacocinética tanto de ceftazidima como de avibactam es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (50 mg a 2000 mg) para una sola administración por vía IV. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima o de avibactam después de múltiples infusiones intravenosas de 2000 mg/500 mg de ceftazidima-avibactam respectivamente administrados cada 8 horas hasta por 11 días en adultos sanos con función renal normal.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La eliminación de ceftazidima y avibactam disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y enfermedad renal en etapa terminal que incluye pacientes sometidos a hemodiálisis; la dosis debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina de  $\leq 50$  ml/min (ver sección Dosis y vía de administración).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática de leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en los individuos a los que se administraron 2 g por vía IV cada 8 horas durante 5 días, considerando que la función renal no fue dañada. 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 la ceftazidima y el avibactam no parecen someterse a un metabolismo hepático significativo, no se espera que el aclaramiento sistémico de cualquiera de los medicamentos sea alterado significativamente por una insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda un ajuste de la dosis de ceftazidima-avibactam para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Dosis y vía de administración).

#### *Pacientes de la tercera edad*

El aclaramiento reducido observado en pacientes de la tercera edad se debió principalmente a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal de ceftazidima. La vida media de eliminación promedio varió de 3.5 a 4 horas después de una o 7 días repetidos cada 12 horas de dosificación de 2 g de inyecciones en bolo por vía IV en pacientes de la tercera edad de 80 años o más.

Después de la administración por vía IV de una dosis única de 500 mg de avibactam como una infusión de 30 minutos por vía IV, los ancianos tuvieron una vida media terminal más lenta de avibactam, que se puede atribuir a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal. No es necesario ajustar la dosis de ceftazidima-avibactam en sujetos de la tercera edad ( $\geq 65$  años de edad) con depuración de creatinina  $> 50$  ml/min.

#### *Pacientes pediátricos*

La seguridad y eficacia de Zavicefta en pacientes pediátricos (<18 años de edad) no han sido establecidas.

#### *Género*

La farmacocinética de ceftazidima-avibactam fue similar entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis por razón de sexo.

#### *Raza*

Con base en un análisis farmacocinético de población, ningún ajuste de dosis de ceftazidima-avibactam se requiere por motivos de raza.

### **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente carbonato de sodio.

Hipersensibilidad a la clase cefalosporina de antimicrobianos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

No se debe de administrar el producto concomitantemente con Probenecid.

### **7. PRECAUCIONES GENERALES**

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Como con todos los agentes  $\beta$ -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serios y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se ha de establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes  $\beta$ -lactámicos.

#### *Limitación de los datos clínicos*

El uso de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes con infecciones aerobias Gram-negativas (ver sección Propiedades farmacodinámicas) donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser sólo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el manejo de enfermedades infecciosas. El uso de ceftazidima-avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de Farmacocinética/Farmacodinámica: no se han realizado estudios clínicos.

No se tiene experiencia del uso en pacientes menores de 18 años.

Adminístrese con precaución en pacientes con daño renal.

#### *Efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas*

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las reacciones adversas pueden aparecer (por ejemplo, mareos), lo que puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

### **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

#### ***Embarazo***

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de ceftazidima-avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrionofetal en animales realizados con ceftazidima o avibactam no indican efectos nocivos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Después de administrar avibactam durante el embarazo y la lactancia en la rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1.5 veces exposiciones terapéuticas humanas, hubo

cambios menores en la morfología de los riñones y de los uréteres en las crías de ratas (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Ceftazidima-avibactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

### **Lactancia**

No existen datos sobre la excreción de leche humana de ceftazidima-avibactam. La ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en leche humana. Las mujeres que están en periodo de lactancia deben ser tratadas con ceftazidima-avibactam sólo si está claramente indicado. Se recomienda la interrupción de la lactancia materna

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

En siete ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Zavicefta fueron positivos en la prueba directa Coombs, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y / o identificadas durante todas las fases 2 y 3 de los ensayos clínicos con Zavicefta (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se derivan de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio clínicamente significativas de manera potencial, y se definen de acuerdo a los siguientes convenios:

Muy común ( $\geq 1/10$ )  
Común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )  
Poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )  
Raro ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ )  
Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Si un evento no se observó en la combinación de la fase 2 y fase 3, pero en general fue una RAM conocida sólo para ceftazidima, se utiliza sólo la categoría de frecuencia de ceftazidima (que incluye la categoría Desconocido).

**Tabla 8 Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos**

<b>Clasificación de sistema de órganos</b>	<b>Muy común</b>	<b>Común</b>	<b>Poco común</b>	<b>Muy raro</b>	<b>Desconocido</b>
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis por Clostridium difficile Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Positivo de la prueba de Coombs	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica

	directa <sup>1</sup>		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Parestesia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómito	Disgeusia	
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Gamma-glutamilttransferasa elevada Lactatodeshidrogenasa sanguínea elevada Erupción maculopapular		Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.	Urticaria Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica
			Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios		Creatinina elevada en sangre	Nefritis tubulointersticial

Urea elevada en sangre

Lesión renal aguda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis en el lugar de infusión
	Flebitis en el sitio de infusión
	Pirexia

---

<sup>†</sup>Ver sección Precauciones generales

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

El cloranfenicol es antagónico in vitro con ceftazidima y otras cefalosporinas. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero si se propone la administración concurrente de ceftazidima-avibactam con cloranfenicol, la posibilidad de antagonismo debe ser considerada.

Avibactam no mostró una inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción del citocromo P450 in vitro en el rango de exposición clínicamente relevante. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por tanto, el potencial de interacción fármaco-fármaco a través de estos mecanismos se considera bajo.

In vitro, Avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la captación activa desde el compartimento de sangre y, de esta manera, su excreción. El probenecid (un potente inhibidor de OAT) inhibe esta absorción por 56% a 70% in vitro y, por tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando es co-dosificada. Puesto que un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la co-dosificación de avibactam con probenecid.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Pacientes tratados con Zavicefta fueron positivos en la prueba directa Coombs para trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Los pacientes comúnmente presentaron trastornos hepatobiliares como Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Fosfatasa alcalina en sangre elevada, Gamma-glutamilttransferasa elevada y Lactatodeshidrogenasa sanguínea elevada.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

### Toxicología genética

Para ceftazidima una prueba de micronúcleo de ratón y una prueba de Ames fueron negativas para efectos mutagénicos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En valoraciones de genotoxicidad con avibactam, no hubo inducción de mutación genética en los ensayos de mutación inversa de bacterias in vitro, ni hubo indicios de genotoxicidad en un ensayo de la síntesis de ADN

no programada in vitro en células de hígado de rata o un ensayo de micronúcleos in vitro en células de linfoma de ratón. En cultivos de linfocitos humanos, se observaron aumentos estadísticamente significativos en las aberraciones cromosómicas en una sola condición de tratamiento (tiempo de cosecha 44h, -S9). Ya que estos hallazgos no se replicaron en un estudio independiente, los resultados se consideran de importancia biológica limitada. Cuando se administra a la dosis límite de 2 g/kg por vía IV, avibactam fue negativo en una rata en una valoración de micronúcleos in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de toxicología genética en ceftazidima-avibactam.

### Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción se han realizado con ceftazidima en ratones y ratas a dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. En conejas preñadas a exposiciones de avibactam aproximadamente 8 veces mayores que las observadas en humanos a 0.5 g tres veces al día, hubo un efecto significativo sobre el consumo de alimentos de la madre y un ligero efecto sobre el peso fetal y un ligero retraso en la osificación de algunos huesos en el feto. En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal o la fertilidad. Después de administrar avibactam durante el embarazo y la lactancia en la rata, no hubo efecto sobre la supervivencia de las crías, el crecimiento o el desarrollo, sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de la dilatación de la pelvis renal y los uréteres en menos del 10% de las crías de ratas en las exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1.5 veces las exposiciones terapéuticas humanas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en ceftazidima-avibactam.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Zavicefta es de 1 frasco con 2 g de ceftazidima y 0.5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) en un volumen de 100 ml a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes mayores de 18 años. El tratamiento es repetido cada 8 horas. Para pacientes con insuficiencia renal donde la depuración de creatinina es  $\leq 50$  ml/min, ver las recomendaciones de dosis en la Tabla 7.

### Duración del tratamiento

La **Tabla 9** Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infeción intrabdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infeción del tracto urinario complicada (ITUc), que incluye pielonefritis	5-10 días <sup>1</sup>
Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador.	7-14 días
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	Guiado por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

<sup>1</sup>La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta intravenosa al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la evolución clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

Para infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) que incluyen pielonefritis, la duración total del tratamiento podría aumentar a 14 días para los pacientes con bacteriemia.

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de la tercera edad*

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

### *Pacientes con insuficiencia renal*

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Los ajustes de dosis para Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina estimado de  $\leq 50$  ml/min se describen en la Tabla 7 a continuación. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis está en la configuración de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam debe seguir las directrices locales/de la etiqueta local para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

**Tabla 10 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal\***

Depuración de creatinina estimada (ml/min) <sup>a</sup>	Régimen de dosificación recomendado de ceftazidima/avibactam	Tiempo de infusión (horas)	Frecuencia de dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas
30-16	750 mg/187.5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187.5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187.5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 48 horas

<sup>a</sup> La depuración de creatinina (ACr) es calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

<sup>b</sup> Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta debe ser administrada después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

\* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelado de Farmacocinético.

En pacientes con insuficiencia renal, el seguimiento regular de la depuración de creatinina estimada se aconseja ya que en algunos pacientes, especialmente cuando se inicia la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

### *Hemodiálisis*

Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta debe ser administrada después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

### *Hemofiltración*

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

### *Diálisis peritoneal*

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*



No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda un control clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

#### *Pacientes pediátricos*

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (< 18 años de edad) no han sido establecidas (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### **-Método de administración**

Zavicefta es administrada por infusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de infusión de 100 ml.

#### **-Constitución y compatibilidad**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en Instrucciones de uso, eliminación y manejo.

#### **-Instrucciones de uso, eliminación y manejo**

El polvo debe ser reconstituido con agua estéril para inyecciones y el concentrado resultante debe entonces ser diluido inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de cualquier partícula.

Técnicas asépticas estándar deberán utilizarse para la preparación de la solución y administración. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco e inyectar 10 ml de agua estéril para inyección.

Retirar la aguja y agitar el frasco para obtener una solución clara.

No introducir una aguja de alivio de aire hasta que el producto se haya disuelto. Insertar una aguja de alivio de aire a través del tapón del frasco para aliviar la presión interna.

Transferir el contenido completo (aproximadamente 12.0 ml) de la solución resultante a una bolsa de infusión inmediatamente. Pueden lograrse dosis reducidas mediante la transferencia de un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de infusión, en base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167.3 mg/ml y 41.8 mg/ml, respectivamente. Una dosis de 1000 mg/250 mg o 750 mg/187.5 mg se consigue con 6.0 ml o alícuotas de 4.5 ml, respectivamente.

Nota: Para preservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja de alivio de aire no sea insertada a través del tapón del frasco antes de que se disuelva el producto.

Los frascos de polvo de ceftazidima-avibactam deben reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyecciones, seguido por agitación hasta que el contenido se disuelva. La bolsa de infusión puede ser cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), cloruro de sodio 4.5 mg/ml y solución de dextrosa 25 mg/ml para inyección (0.45% cloruro de sodio y 2.5% dextrosa) o solución de Ringer lactato. Una bolsa de infusión de 100 ml se puede utilizar para preparar la infusión, con base en los requisitos de volumen del paciente. El intervalo total entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la infusión intravenosa no debe superar los 30 minutos.

Cada frasco es para un sólo uso.

Todos los productos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La sobredosis de ceftazidima-avibactam es poco probable, aunque una sobredosis potencialmente podría ocurrir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, y en la enfermedad renal

terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

La sobredosis con ceftazidima-avibactam puede dar lugar a secuelas neurológicas que incluyen encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima.

El tratamiento para la sobredosis debe seguir la práctica médica estándar local. Tanto ceftazidima como avibactam pueden eliminarse parcialmente mediante hemodiálisis.

## 15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 1 vial con polvo con instructivo anexo.

Caja de cartón con 10 viales con polvo con instructivo anexo.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

Consérvese en su empaque original para protección de la luz.

Después de la reconstitución:

El frasco reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución:

Una vez que la solución intravenosa se prepara con diluyentes que figuran en la sección **13 (Dosis y vía de administración)**, debe administrarse dentro de las 12 horas siguientes a la preparación.

La estabilidad química y física en uso, se ha demostrado hasta por 24 horas a 2-8 °C. Una vez retirado de la refrigeración el producto diluido debe ser almacenado a temperatura ambiente y utilizado dentro de las 12 horas siguientes.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Ceftazidima-avibactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en Constitución y compatibilidad.

ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

El uso de este medicamento en el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.

**Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) ó a la línea Pfizer 01800 401 2002**

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial C.P. 50140  
Toluca, México, México

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro número SSA: 057M2018**

**®Marca Registrada**

**Logo (s)**

**Clave de IPP: 183300404K0003**

**Fecha de clave de IPP: 05 Marzo 2018**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	27-Junio-2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11/Enero/2018
<b>Referencia:</b>	Actualización basada CDS versión 15_Enero_2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Transferencia de producto se actualizan todos los rubros

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**ZAVICEFTA®**  
Ceftazidima/Avibactam  
Solución  
2 g / 0.5 g  
Inyectable

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ZAVICEFTA®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ceftazidima/Avibactam

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Polvo para solución para infusión.  
Un polvo estéril de color blanco a amarillo

---

El frasco con polvo contiene:

Ceftazidima pentahidratada equivalente a Ceftazidima	2 g
---	-----

Avibactam sódico equivalente a Avibactam	0.5 g
---	-------

Excipiente	c.s.
------------	------

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Zavicefta está indicada en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones de Precauciones generales y propiedades farmacodinámicas):

- Infección intrabdominal complicada (IIAc)
- Infección del tracto urinario complicada, que incluye pielonefritis (ITUc)
- Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas

Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos. Para el tratamiento de IIAc utilizar en combinación con metronidazol.

### 5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente carbonato de sodio.

Hipersensibilidad a la clase cefalosporina de antimicrobianos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

No se debe de administrar el producto concomitantemente con Probenecid.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### *Reacciones de hipersensibilidad*

Como con todos los agentes  $\beta$ -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serios y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se ha de establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes  $\beta$ -lactámicos.

### *Limitación de los datos clínicos*

El uso de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes con infecciones aerobias Gram-negativas (ver sección Propiedades farmacodinámicas) donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser sólo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el manejo de enfermedades infecciosas. El uso de ceftazidima-avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de Farmacocinética/Farmacodinamia: no se han realizado estudios clínicos.

No se tiene experiencia del uso en pacientes menores de 18 años.

Adminístrese con precaución en pacientes con daño renal.

### *Efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas*

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, las reacciones adversas pueden aparecer (por ejemplo, mareos), lo que puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### **Embarazo**

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de ceftazidima-avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrionario en animales realizados con ceftazidima o avibactam no indican efectos nocivos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Después de administrar avibactam durante el embarazo y la lactancia en la rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1.5 veces exposiciones terapéuticas humanas, hubo cambios menores en la morfología de los riñones y de los uréteres en las crías de ratas (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Ceftazidima-avibactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

### **Lactancia**

No existen datos sobre la excreción de leche humana de ceftazidima-avibactam. La ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en leche humana. Las mujeres que están en periodo de lactancia deben ser tratadas con ceftazidima-avibactam sólo si está claramente indicado. Se recomienda la interrupción de la lactancia materna

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En siete ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Zavicefta fueron: Positividad en la prueba de Coombs directa, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y / o identificadas durante todas las fases 2 y 3 de los ensayos clínicos con Zavicefta (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se derivan de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio clínicamente significativas de manera potencial, y se definen de acuerdo a los siguientes convenios:

Muy común ( $\geq 1/10$ )  
Común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )  
Poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )  
Raro ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ )  
Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Si un evento no se observó en la combinación de la fase 2 y fase 3, pero en general fue una RAM conocida sólo para ceftazidima, se utiliza sólo la categoría de frecuencia de ceftazidima (que incluye la categoría Desconocido).

**Tabla 8 Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos**

Clasificación de sistema de órganos	Muy común	Común	Poco común	Muy raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis por Clostridium difficile Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Positivo de la prueba directa de Coombs <sup>1</sup>	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómito	Disgeusia		

Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada  Aspartato aminotransferasa elevada  Fosfatasa alcalina en sangre elevada  Gamma- glutamilttransferasa elevada  Lactatodeshidrogenasa sanguínea elevada  Erupción maculopapular	Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.	Urticaria  Prurito	Necrólisis epidérmica tóxica   Síndrome de Stevens- Johnson  Eritema multiforme  Angioedema  Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina elevada en sangre  Urea elevada en sangre  Lesión renal aguda	Nefritis tubulointerstial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis en el lugar de infusión  Flebitis en el sitio de infusión  Pirexia	

---

<sup>1</sup>Ver sección Precauciones generales

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

El cloranfenicol es antagónico in vitro con ceftazidima y otras cefalosporinas. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero si se propone la administración concurrente de ceftazidima-avibactam con cloranfenicol, la posibilidad de antagonismo debe ser considerada.

Avibactam no mostró una inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción del citocromo P450 in vitro en el rango de exposición clínicamente relevante. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por tanto, el potencial de interacción fármaco-fármaco a través de estos mecanismos se considera bajo.

In vitro, Avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la captación activa desde el compartimiento de sangre y, de esta manera, su excreción. El probenecid (un potente inhibidor de OAT) inhibe esta absorción por 56% a 70% in vitro y, por tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando es co-dosificada. Puesto que un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la co-dosificación de avibactam con probenecid.

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

### Toxicología genética

Para ceftazidima una prueba de micronúcleo de ratón y una prueba de Ames fueron negativas para efectos mutagénicos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En valoraciones de genotoxicidad con avibactam, no hubo inducción de mutación genética en los ensayos de mutación inversa de bacterias in vitro, ni hubo indicios de genotoxicidad en un ensayo de la síntesis de ADN no programada in vitro en células de hígado de rata o un ensayo de micronúcleos in vitro en células de linfoma de ratón. En cultivos de linfocitos humanos, se observaron aumentos estadísticamente significativos en las aberraciones cromosómicas en una sola condición de tratamiento (tiempo de cosecha 44h, -S9). Ya que estos hallazgos no se replicaron en un estudio independiente, los resultados se consideran de importancia biológica limitada. Cuando se administra a la dosis límite de 2 g/kg por vía IV, avibactam fue negativo en una rata en una valoración de micronúcleos in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de toxicología genética en ceftazidima-avibactam.

### Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción se han realizado con ceftazidima en ratones y ratas a dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. En conejas preñadas a exposiciones de avibactam aproximadamente 8 veces mayores que las observadas en humanos a 0.5 g tres veces al día, hubo un efecto significativo sobre el consumo de alimentos de la madre y un ligero efecto sobre el peso fetal y un ligero retraso en la osificación de algunos huesos en el feto. En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario o la fertilidad. Después de administrar avibactam durante el embarazo y la lactancia en la rata, no hubo efecto sobre la supervivencia de las crías, el crecimiento o el desarrollo, sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de la dilatación de la pelvis renal y los uréteres en menos del 10% de las crías de ratas en las exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1.5 veces las exposiciones terapéuticas humanas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en ceftazidima-avibactam.



## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Zavicefta es de 1 frasco con 2 g de ceftazidima y 0.5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) en un volumen de 100 ml a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes mayores de 18 años. El tratamiento es repetido cada 8 horas. Para pacientes con insuficiencia renal donde la depuración de creatinina es  $\leq 50$  ml/min, ver las recomendaciones de dosis en la Tabla 7.

### Duración del tratamiento

La **Tabla 9** Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intrabdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), que incluye pielonefritis	5-10 días <sup>1</sup>
Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador.	7-14 días
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	Guiado por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

<sup>1</sup>La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta intravenosa al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la evolución clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

Para infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) que incluyen pielonefritis, la duración total del tratamiento podría aumentar a 14 días para los pacientes con bacteriemia.

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de la tercera edad*

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Los ajustes de dosis para Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina estimado de  $\leq 50$  ml/min se describen en la Tabla 7 a continuación. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis está en la configuración de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam debe seguir las directrices locales/de la etiqueta local para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

**Tabla 10 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal\***

Depuración de creatinina	Régimen de dosificación recomendado de	Tiempo de infusión	Frecuencia de
--------------------------	--	--------------------	---------------

estimada (ml/min) <sup>a</sup>	ceftazidima/avibactam	(horas)	dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas
30-16	750 mg/187.5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187.5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187.5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 48 horas

<sup>a</sup> La depuración de creatinina (ACr) es calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

<sup>b</sup> Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta debe ser administrada después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

\* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelado de Farmacocinético.

En pacientes con insuficiencia renal, el seguimiento regular de la depuración de creatinina estimada se aconseja ya que en algunos pacientes, especialmente cuando se inicia la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

#### Hemodiálisis

Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta debe ser administrada después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

#### Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

#### Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda un control clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (< 18 años de edad) no han sido establecidas (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### -Método de administración

Zavicefta es administrada por infusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de infusión de 100 ml.

#### -Constitución y compatibilidad

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en Instrucciones de uso, eliminación y manejo.

#### -Instrucciones de uso, eliminación y manejo

El polvo debe ser reconstituido con agua estéril para inyecciones y el concentrado resultante debe entonces ser diluido inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de cualquier partícula.

Técnicas asépticas estándar deberán utilizarse para la preparación de la solución y administración. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco e inyectar 10 ml de agua estéril para inyección.

Retirar la aguja y agitar el frasco para obtener una solución clara.

No introducir una aguja de alivio de aire hasta que el producto se haya disuelto. Insertar una aguja de alivio de aire a través del tapón del frasco para aliviar la presión interna.

Transferir el contenido completo (aproximadamente 12.0 ml) de la solución resultante a una bolsa de infusión inmediatamente. Pueden lograrse dosis reducidas mediante la transferencia de un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de infusión, en base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167.3 mg/ml y 41.8 mg/ml, respectivamente. Una dosis de 1000 mg/250 mg o 750 mg/187.5 mg se consigue con 6.0 ml o alícuotas de 4.5 ml, respectivamente.

Nota: Para preservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja de alivio de aire no sea insertada a través del tapón del frasco antes de que se disuelva el producto.

Los frascos de polvo de ceftazidima-avibactam deben reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyecciones, seguido por agitación hasta que el contenido se disuelva. La bolsa de infusión puede ser cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5%), cloruro de sodio 4.5 mg/ml y solución de dextrosa 25 mg/ml para inyección (0.45% cloruro de sodio y 2.5% dextrosa) o solución de Ringer lactato. Una bolsa de infusión de 100 ml se puede utilizar para preparar la infusión, con base en los requisitos de volumen del paciente. El intervalo total entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la infusión intravenosa no debe superar los 30 minutos.

Cada frasco es para un sólo uso.

Todos los productos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La sobredosis de ceftazidima-avibactam es poco probable, aunque una sobredosis potencialmente podría ocurrir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, y en la enfermedad renal terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

La sobredosis con ceftazidima-avibactam puede dar lugar a secuelas neurológicas que incluyen encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima. El tratamiento para la sobredosis debe seguir la práctica médica estándar local. Tanto ceftazidima como avibactam pueden eliminarse parcialmente mediante hemodiálisis.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 1 vial con polvo con instructivo anexo.

Caja de cartón con 10 viales con polvo con instructivo anexo.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Ceftazidima-avibactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en Constitución y compatibilidad.

ANTIBIÓTICO. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.  
El uso de este medicamento en el embarazo queda bajo la responsabilidad del médico.

**Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) ó a la línea Pfizer 01800 401 2002**

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.  
Km 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial C.P. 50140  
Toluca, México, México

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro número SSA: **057M2018**

®Marca Registrada

Logo (s)

Clave de IPP: 183300404K0003

Fecha de clave de IPP: 05 Marzo 2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	27-Junio-2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de Aprobación:</b>	11/Enero/2018
<b>Referencia:</b>	Actualización basada CDS versión 15_Enero_2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Transferencia de producto se actualizan todos los rubros