

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 lactantes (de 3 meses de edad o mayores), niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacodinámicas):

- Infección intrabdominal complicada (IIAc) (en combinación con metronidazol)
- 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

El tratamiento en pacientes adultos con bacteriemia que se produce en asociación con IIAc (Infección intraabdominal complicada), ITUc (infección del tracto urinario complicada), NAH (neumonía adquirida en el hospital) / NAV (neumonía asociada a ventilador), o se sospecha que está asociada con ellas. Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular del peptidoglicano bacteriano tras su unión a las proteínas de unión a penicilina (PBP, por sus siglas en inglés), 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 de β -lactamasas no β -lactámico, que actúa mediante la formación de un complejo covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe tanto las β -lactamasas de la clase A y clase C de Ambler, que incluye β -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 *bla*_{AmpC} 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- β -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, eflujo activo de cualquiera de los compuestos, enzimas β -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 aminoglucósidos se ha demostrado *in vitro* usando aislados clínicos molecularmente caracterizados. Algunas cepas resistentes a ceftazidima (y otras cefalosporinas) o carbapenémicos son susceptibles a la ceftazidima/avibactam. Hay resistencia cruzada con agentes antibacterianos β -lactámicos, que incluyen carbapenémicos, cuando el mecanismo es la producción de metalo- β -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 sensibilidad 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 (MIC, por sus siglas en inglés) 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>C_T) para avibactam.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

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

Infecciones intraabdominales complicadas

Microorganismos Gram-negativos

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

Infecciones complicadas del tracto urinario

Microorganismos Gram-negativos

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

Neumonía adquirida en el hospital incluida 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, por sus siglas en inglés).

Eficacia y seguridad clínica

Infecciones intrabdominales complicadas

Un total de 1058 adultos con IIAc (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 (2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam) administrado por vía intravenosa durante 2 horas cada 8 horas más metronidazol (0.5 g) con meropenem (1 g) 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, por sus siglas en inglés) incluyó a todos los pacientes que cumplieron con la definición de la enfermedad de IIAc y recibieron al menos 1 dosis del medicamento de estudio. La población clínicamente evaluable (CE) incluyó pacientes que tenían un diagnóstico adecuado de IIAc 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 criterio de valoración final para eficacia primaria fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (PDC) en las poblaciones co-primarias CE y los pacientes MITT de la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Tasa de curación clínica en la PDC (RECLAIM MITT y EC en los conjuntos de análisis de la PDC)

Conjunto de análisis	Número (%) de pacientes			
	Respuesta	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Diferencia (%) IC del 95%
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 la PDC por patógenos en población con intención de tratar modificada de manera microbiológica (mMITT, por sus siglas en inglés) para aerobios Gram-negativos se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Tasa de curación clínica en la PDC por patógeno de línea base (frecuencia combinada ≥ 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>Enterobacterias</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 pneumonia</i>	78.4	40	51	75.5	37	49
<i>Proteus mirabilis</i>	62.5	5	8	77.8	7	9
<i>Gram-negativo distinto de Enterobacterias</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85.7	30	35	94.4	34	36

Otros 432 adultos con IIAc 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 PDC estaba únicamente en la población de CE (ver Tabla 3 a continuación).

Tabla 3. Tasa de curación clínica en la PDC (RECLAIM3 CE en el conjunto de análisis de la PDC)

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

Las tasas de curación clínica en la PDC por patógeno en la población de intención de tratar microbiológicamente modificada (mMITT) para aerobios Gram-negativos se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Tasa de curación clínica en la PDC común (Frecuencia combinada ≥ 7) Gram-negativos como Patógeno basal (conjunto de análisis 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>Enterobacterias</i>	80.9	93	115	92.7	115	124
<i>Citrobacter freundii</i> complejo	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
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82.1	23	28	88.6	31	35
<i>Proteus mirabilis</i>	66.7	2	3	100	5	5
<i>Gram-negativo distinto de Enterobacterias</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82.4	14	17	85.0	17	20

Entre los pacientes con bacteriemia inicial que se inscribieron en cualquiera de los estudios de IIAC de fase 3 (RECLAIM, RECLAIM 3 o REPRISE), se observó una respuesta clínica en la PDC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debido a patógenos aerobios Gram-negativos en 9/11 (81.8%) pacientes tratados con CAZ-AVI + MTZ y 9/10 (90.0%) pacientes tratados con comparadores (meropenem o el mejor tratamiento disponible). Los patógenos Gram-negativos iniciales más comunes aislados de la sangre fueron *E. coli* y *P. aeruginosa*. Se informó una respuesta microbiológica por patógeno favorable en la PDC en 9/11 (81.8%) pacientes tratados con CAZ-AVI- y 6/6 (100.0%) pacientes tratados con comparadores con bacteriemia por *E. coli* y 3/4 (75.0%) pacientes tratados con CAZ-AVI y 2/2 (100.0%) pacientes tratados con comparadores con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Infecciones del tracto urinario complicadas

Un total de 1020 adultos con infección urinaria complicada documentada (ITUc) (737 con pielonefritis aguda y 283 con ITUc sin pielonefritis aguda) fueron asignados al azar y recibieron tratamiento en un estudio comparativo de fase III multicéntrico, doble ciego. El tratamiento fue con ceftazidima/avibactam (2 g/0.5 g) IV durante 2 horas cada 8 horas o doripenem 0.5 g 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 bacteriemia). La población mMITT incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de ITUc, que recibió al menos 1 dosis de tratamiento del estudio y tenía un urocultivo previo al tratamiento que calificaba para el estudio con 10^5 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 PDC en el grupo de análisis mMITT.

Tabla 5. Tasa de respuesta microbiológica favorable por paciente en la PDC (conjunto de análisis RECAPTURE mMITT)

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

Las tasas de respuesta microbiológica favorable en PDC por patógeno en la población de mMITT se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Tasa de respuesta microbiológica favorable por patógeno en la PDC por patógeno de referencia común (frecuencia combinada ≥ 10) (RECAPTURE 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>Enterobacterias</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>Gram-negativo distinto de Enterobacterias</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66.7	12	18	75.0	15	20

Entre los pacientes con bacteriemia inicial que se inscribieron en cualquiera de los estudios de ITUc de fase 3 (RECAPTURE o REPRISE), se observó una cura clínica en la PDC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debido a patógenos aerobios Gram-negativos en 28/28 (100%) pacientes tratados con CAZ-AVI y 25/29 (86.2%) pacientes tratados con comparadores (doripenem o el mejor tratamiento disponible). Para el criterio de valoración final de la respuesta microbiológica por

paciente, en la PDC, se informó una respuesta favorable en la PDC en 26/28 (92.9%) pacientes tratados con CAZ-AVI y 20/29 (69.0%) pacientes tratados con comparadores. El patógeno más común aislado fue *E. coli*. Un total de 21/23 (91.3%) pacientes en el grupo tratado con CAZ-AVI y 19/23 (82.6%) en el grupo tratado con comparadores presentaron una respuesta microbiológica por patógeno favorable para *E. coli*, que era el patógeno más común.

Neumonía adquirida en el hospital

Un total de 808 adultos con neumonía nosocomial (35% con NAV) fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en un estudio comparativo de fase III doble ciego de ceftazidima-avibactam (2 g/0.5 g) IV durante 2 horas cada 8 horas o meropenem 1 g IV durante 30 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. La población con intención de tratar clínicamente modificada (cMITT, por sus siglas en inglés) 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 monomicrobianos Gram-negativos con especies que 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. La EC en el conjunto de análisis de la PDC fue el subconjunto clínicamente evaluable del cMITT.

La variable primaria de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de PDC en las poblaciones co-primarias de cMITT y CE en PDC. Ver 7 Tabla a continuación.

Tabla 7. Tasa de curación clínica en la PDC (REPROVE cMITT y EC en los conjuntos de análisis de la PDC)

Grupo de análisis	Respuesta	Número (%) de pacientes		Diferencia (%) IC del 95%
		CAZ-AVI	Meropenem	
cMITT		(N=356)	(N=370)	
	Curación clínica	245 (68.8)	270 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)
EC en la PDC		(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 de pacientes tratados con meropenem, respectivamente.

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

Tabla 8. Tasa de curación clínica en la PDC (frecuencia combinada ≥ 10) por patógenos iniciales Gram-negativos comunes (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>Enterobacterias</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>Gram-negativo distinto de Enterobacterias</i>						
<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 la PDC (frecuencia combinada ≥ 10) por patógenos iniciales Gram-negativos comunes (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>Enterobacterias</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
<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>Gram-negativo distinto de Enterobacteriales</i>						

Tabla 9. Respuesta microbiológica por patógeno en la PDC (frecuencia combinada ≥ 10) por patógenos iniciales Gram-negativos comunes (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>Pseudomonas aeruginosa</i>	37.9	22	58	38.3	18	47
<i>Haemophilus influenzae</i>	87.5	14	16	92.0	23	25

Para los pacientes con NAH/NAV inscritos que presentaban bacteriemia inicial, se observó curación clínica en la PDC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debido a patógenos aerobios Gram-negativos en 10/15 (66.7%) para los pacientes tratados con CAZ-AVI y 5/8 (62.5%) para los pacientes tratados con meropenem. Si bien la cantidad de pacientes era pequeña para cualquiera de los patógenos, se registraron tasas de respuesta microbiológica por patógeno favorables en este subgrupo ampliamente similares a las observadas en la población general.

Entre los pacientes con bacteriemia inicial que se inscribieron en el programa de fase 3 para todas las indicaciones combinadas (IIAc, ITUc, o NAH/NAV), se observó curación clínica en la PDC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debido a patógenos aerobios Gram-negativos fue observada en 47/54 (87.0%) pacientes tratados con CAZ-AVI \pm MTZ y en 39/47 (83.0%) para pacientes tratados con comparadores. Para los dos patógenos más comunes en este subgrupo, se informó una respuesta microbiológica por patógeno favorable en la PDC en 32/37 (86.5%) pacientes tratados con CAZ-AVI \pm MTZ y 29/33 (87.9%) pacientes tratados con comparadores con bacteriemia por *E. coli*; y 6/11 (54.5%) pacientes tratados con CAZ-AVI \pm MTZ y 3/6 (50.0%) pacientes tratados con comparadores con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Población pediátrica

Ceftazidima/avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a <18 años en dos estudios clínicos aleatorizados, comparativos de fase 2 ciegos, uno en pacientes con IIAc y otro en pacientes con ITUc (las dosis se muestran en la tabla 16). Los pacientes de edad ≥ 3 meses a <1 año deben haber nacido a término (definido como edad gestacional ≥ 37 semanas). Los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam en el ensayo de IIAc también recibieron metronidazol (administrado según las directrices del inserto del producto; dosis recomendada: 10 mg/kg cada 8 horas, administrado por vía IV durante 20 a 30 minutos). El propósito primario en cada estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima/avibactam (+/- metronidazol). Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la PK y la eficacia; la eficacia fue un criterio de valoración descriptivo en ambos estudios.

IIAc

En total, se aleatorizó a 83 pacientes pediátricos con IIAc (3:1) y recibieron tratamiento con ceftazidima/avibactam más metronidazol (n=61) (las dosis se muestran en la tabla 16), o con meropenem (n=22) 20 mg/kg IV cada 8 horas. Luego de un mínimo de 72 horas de tratamiento IV, los pacientes que presentaron una mejoría clínica, como se define en el protocolo del estudio, tuvieron la posibilidad de cambiarse a una terapia oral. La duración total de la terapia antibiótica (IV

más oral) fue de 7 a 15 días. Las evaluaciones en la PDC se llevaron a cabo entre 8 a 15 días después de la administración de la última dosis del medicamento del estudio (IV u oral).

La mayoría de los pacientes (87%) sufrieron una perforación apendicular o un absceso periapendicular (52/61, 85.2% de los pacientes con ceftazidima-avibactam más metronidazol; 20/22, 90.9% de los pacientes con meropenem). La población CE incluyó a los pacientes con un diagnóstico confirmado de IIAc y que recibieron la mínima duración de tratamiento con el medicamento IV del estudio, y excluyó a los pacientes que presentaron una respuesta clínica indeterminada y/o con una desviación importante del protocolo que impactara la evaluación de la eficacia. La población con intención de tratar de manera microbiológica (micro-ITT, por sus siglas en inglés) incluyó 69 pacientes (50 con ceftazidima/avibactam más metronidazol, 19 con meropenem) que tuvieron al menos un patógeno intraabdominal en el período inicial. Las tasas de respuesta clínica favorable en la PDC se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Tasas de respuesta clínica favorable en la PDC

Población de Análisis	Número (%) de pacientes	
	CAZ-AVI + MTZ ^a n/N (%)	Meropenem ^b n/N (%)
ITT	56/61 (91.8)	21/22 (95.5)
CE	52/56 (92.9)	19/20 (95.0)
Micro-ITT	45/50 (90.0)	18/19 (94.7)
ME	36/40 (90.0)	14/15 (93.3)

El resultado clínico favorable (cuyo recuento se indica con la letra “n”) se definió como curación clínica, curación clínica continua o mejoría clínica, hasta tal punto que ya no se requiera un tratamiento antimicrobiano.

CE=clínicamente evaluable.

ITT=con intención de tratar; el conjunto de análisis de la población ITT incluyó a todos los pacientes aleatorizados al tratamiento.

ME=análisis evaluable de manera microbiológica; el conjunto de análisis de la población ME incluyó a los pacientes aleatorizados con una IIAc confirmada que recibieron la duración mínima del tratamiento con el medicamento del estudio, tuvieron una respuesta microbiológica distinta de “indeterminada”, no tuvieron desviaciones del protocolo que afecten la evaluación de la eficacia y tuvieron un patógeno bacteriano típico de IIA susceptible a ambos agentes del estudio.

^a Las dosis de CAZ-AVI corresponden a las dosis de la Tabla 16 + metronidazol 10 mg/kg cada 8 horas.

^b 20 mg/kg IV cada 8 horas.

Los patógenos predominantes aislados en el período inicial fueron *E. coli* (55/69, 79.7%) y *P. aeruginosa* (23/69, 33.3%). Las tasas de respuesta clínica favorable en la PDC por patógeno inicial en la población con micro-ITT se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Tasas de respuesta clínica favorable en la PDC por patógeno inicial, IIAc pediátrica (población micro-ITT)

Patógeno	Número (%) de pacientes	
	CAZ-AVI + MTZ ^a n/N (%)	Meropenem ^b n/N (%)
<i>Enterobacterias</i>	38/42 (90.5)	13/14 (92.9)
<i>E. coli</i>	38/42 (90.5)	12/13 (92.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12/14 (85.7)	8/9 (88.9)

^a Las dosis de CAZ-AVI corresponden a las dosis de la Tabla 16 + metronizadol 10 mg/kg IV cada 8 horas.

^b 20 mg/kg IV cada 8 horas.

ITUc

En total, se aleatorizó a 95 pacientes pediátricos con ITUc (3:1) y recibieron tratamiento con ceftazidima/avibactam (n=67) (las dosis se muestran en la Tabla 16), o con cefepima (n=28), con dosis de acuerdo con la información para prescribir local (dosis máxima de 2 g). Luego de un mínimo de 72 horas de tratamiento IV, los pacientes que presentaron una mejoría clínica, como se define en el protocolo del estudio, tuvieron la posibilidad de cambiarse a una terapia oral. La duración total de la terapia antibiótica (IV más oral) fue de 7 a 14 días. Las evaluaciones en la PDC se llevaron a cabo entre 8 a 15 días después de la administración de la última dosis del medicamento del estudio (IV u oral).

La mayoría de los pacientes (83.2%) sufrieron una pielonefritis aguda (55/67, 82.1% de los pacientes con ceftazidima/avibactam; 24/28, 85.7% de los pacientes con cefepima). La población micro-ITT incluyó 77 pacientes aleatorizados (54 a ceftazidima/avibactam, 23 a cefepima) que tuvieron al menos 1 patógeno Gram-negativo típico conocido por causar ITUc y ningún patógeno Gram-positivo en la orina en el período inicial. Las tasas de respuesta clínica, microbiológica y combinada favorable en la PDC en la población micro-ITT se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Tasas de respuesta clínica y microbiológica favorable en el ensayo sobre ITUc pediátrica (población micro-ITT)

Criterio de Valoración del Estudio	Ceftazidima-avibactam ^a n/N (%)	Cefepima ^b n/N (%)
Respuesta clínica y microbiológica favorable combinada	39/54 (72.2)	14/23 (60.9)
Respuesta clínica favorable	48/54 (88.9)	19/23 (82.6)
Respuesta microbiológica favorable	43/54 (79.6)	14/23 (60.9)

^a Las dosis de CAZ-AVI corresponden a las dosis de la Tabla 16.

^b Dosis de acuerdo con la información para prescribir local, con una dosis máxima de 2 g.

La respuesta clínica favorable se definió como una resolución de todos los signos y síntomas agudos de ITUc o una mejoría hasta tal punto que ya no se requiera un tratamiento antimicrobiano. La respuesta microbiológica favorable se definió como la eliminación del patógeno inicial.

El patógeno inicial predominante fue *E. coli* (71/77, 92.2%). Las tasas de respuesta microbiológica favorable por patógeno inicial en la PDC en la población micro-ITT se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Tasas de respuesta microbiológica favorable por patógeno inicial en la PDC en el ensayo sobre ITUc pediátrica (población micro-ITT)

Patógeno aerobio Gram-negativo	Ceftazidima/avibactam ^a n/N (%)	Cefepima ^b n/N (%)
<i>Enterobacterias</i>	43/54 (79.6)	14/23 (60.9)
<i>Escherichia coli</i>	39/49 (79.6)	13/22 (59.1)

^a Las dosis de CAZ-AVI corresponden a las dosis de la Tabla 16.

^b Dosis de acuerdo con la información para prescribir local, con una dosis máxima de 2 g.

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 17 L y 22 L, respectivamente, en adultos sanos después de múltiples dosis de 2 g/0.5 g 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 CAZ-AVI 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, por sus siglas en inglés) 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 Neumonía Nosocomial (NAH).

La penetración de ceftazidima en la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que resulta en bajos niveles de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo (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, fluido sinovial, pleural y peritoneal. La ceftazidima atraviesa la placenta con facilidad y se excreta en la leche materna. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el sitio de infección 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 (microsomos y hepatocitos). El avibactam inalterado fue el componente principal relacionado con el medicamento en el plasma y orina humana 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 (0.05 g a 2 g) para una sola administración por vía IV. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima o de avibactam después de múltiples infusiones intravenosas de 2 g/0.5 g de ceftazidima/avibactam 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 de moderada a grave y enfermedad renal en etapa terminal que incluye pacientes sometidos a hemodiálisis; la dosis debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina $CrCl \leq 50$ 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 la 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 la depuración sistémica de cualquiera de los medicamentos sea alterada

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 edad avanzada

La depuración reducida observada en pacientes de edad avanzada se debió principalmente a la disminución relacionada con la edad de la depuración 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 mayores.

Después de la administración por vía IV de una dosis única de 0.5 g de avibactam como una infusión de 30 minutos por vía IV, los pacientes de edad avanzada tuvieron una vida media terminal más lenta de avibactam, que se puede atribuir a la disminución relacionada con la edad en la depuración renal. No es necesario ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) con $\text{CrCl} > 50$ mL/min.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de ceftazidima y avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a < 18 años con sospecha o confirmación de infección luego de la administración de una dosis única de 50 mg/kg de ceftazidima y 12.5 mg/kg de avibactam en pacientes con un peso < 40 kg o bien Zavicefta® 2 g/0.5 g (2 gramos de ceftazidima y 0.5 gramos de avibactam) en pacientes con un peso ≥ 40 kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en las 4 cohortes para edad en el estudio (3 meses a < 2 años, 2 a < 6 años, 6 a < 12 años y 12 a < 18 años). Los valores de ABC_{0-t} y $C_{\text{máx}}$ de ceftazidima y avibactam en las dos cohortes pediátricas mayores (niños de 6 a < 18 años), que tuvieron un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a los observados en los sujetos adultos sanos con una función renal normal que recibieron Zavicefta® 2 g/0.5 g. Los datos de este estudio y de dos estudios pediátricos de fase 2 realizados en pacientes con IIAc e ITUc, se agruparon con datos de PK en adultos (Fase 1 a Fase 3) para actualizar el modelo de PK poblacional, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro del objetivo de PK/PD. Los resultados de estas simulaciones demostraron que los regímenes de dosis recomendados para pacientes pediátricos con IIAc, ITUc y NAH/NAV, incluidos los ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal, dan como resultado una exposición sistémica y valores de logro objetivo de PK/PD que son similares a los de adultos en la dosis aprobada de Zavicefta® 2 g/0.5 g administrada durante 2 horas, cada 8 horas.

Existe una experiencia limitada con el uso de ceftazidima más avibactam en los grupos pediátricos de 3 meses a < 6 meses. Los regímenes de dosificación recomendados se basan en simulaciones realizadas utilizando los modelos farmacocinéticos de la población final. Las simulaciones demostraron que los regímenes de dosis recomendados dan como resultado exposiciones comparables a otros grupos de edad con un logro del objetivo de PK/PD $> 90\%$. Con base en los datos de los ensayos clínicos pediátricos completados, con los regímenes de dosis recomendados, no hubo evidencia de sobreexposición o subexposición en los sujetos de 3 meses a < 6 meses.

Además, existen datos muy limitados en pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 años con insuficiencia renal ($\text{CrCL} \leq 50$ mL/min/1.73 m²), sin datos sobre insuficiencia renal grave de los ensayos clínicos pediátricos completados. Se utilizaron modelos de farmacocinética poblacional para ceftazidima y avibactam para realizar simulaciones en pacientes con insuficiencia renal.

Género

La farmacocinética de ceftazidima/avibactam fue similar entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis con base al sexo.

Raza

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, no se requiere ningún ajuste de dosis de ceftazidima/avibactam por motivos de raza.

6. CONTRAINDICACIONES

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

Hipersensibilidad a los antimicrobianos de la clase de las cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente β -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

7. PRECAUCIONES GENERALES**Reacciones de hipersensibilidad**

Como con todos los agentes antimicrobianos β -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias 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 β -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes β -lactámicos.

Limitación de los datos clínicos.

El uso de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones aeróbicas Gram-negativas (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia para especies contra las cuales se ha observado evidencia de eficacia clínica) donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser solo 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 PK/PD: no se han realizado estudios clínicos.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos ≥ 3 meses con NAH /NAV se extrapola de los adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica para ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Diarrea asociada con *Clostridioides difficile*

Se han informado casos de colitis asociada con agentes antimicrobianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido ceftazidima-avibactam y la severidad oscila entre leve a potencialmente mortal. Por consiguiente, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o posteriormente a la administración de Zavicefta® (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Pacientes con insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan del cuerpo por medio de los riñones; por lo tanto, se debe reducir la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal tanto para la seguridad como para eficacia. Además, ocasionalmente se han informado casos de secuelas neurológicas, incluidos temblores, mioclono, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma con la administración de

ceftazidima cuando no se reduce la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección Dosis y vía de administración).

El tratamiento concurrente con dosis altas de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida), puede afectar negativamente la función renal.

Organismos no susceptibles

La administración prolongada puede provocar el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), los cuales podrían requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencias no medicamentosas

Ceftazidima no interfiere con las pruebas basadas en enzimas para la glucosuria, pero se puede producir una leve interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (método de Benedict, método de Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para la creatinina.

Seroconversión de la Prueba de antiglobulina directa (DAGT, por sus siglas en inglés, o prueba de Coombs) y riesgo potencial de anemia hemolítica

La administración de cefalosporina puede causar el desarrollo de un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa (DAGT o prueba de Coombs), lo que puede interferir con la prueba cruzada en sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos. A pesar de que la seroconversión de la DAGT en los pacientes que recibieron ceftazidima/avibactam (CAZ-AVI) fue frecuente en los estudios clínicos, no existe evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron un resultado positivo en la DAGT durante el tratamiento (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que la anemia hemolítica se asocie con el tratamiento con CAZ-AVI. Se deben realizar pruebas complementarias en los pacientes que presenten anemia durante o después del tratamiento con CAZ-AVI a fin de descartar esta posibilidad.

Dieta baja en sodio

En el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio, se debe considerar la importante información acerca de los ingredientes de ceftazidima y avibactam que se presenta a continuación.

Cada frasco ampula contiene 6.37 mmol de sodio aproximadamente. Este total es la combinación del sodio de avibactam y el excipiente carbonato de sodio.

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, pueden ocurrir reacciones adversas (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 embriofetal 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 efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre 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 ceftazidima-avibactam en leche humana. 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.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En siete ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, 2024 adultos fueron tratados con CAZ-AVI. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con CAZ-AVI 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 CAZ-AVI (N=2024).

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

Tabla 14. RAM por categoría de frecuencia SOC y CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC

Sistema de clasificación de órganos	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Muy raro $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis pseudomembranosa Colitis por <i>Clostridioides difficile</i>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Positivo de la prueba de Coombs directa*	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Dolor de cabeza	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Náuseas Diarrea Dolor abdominal	Disgeusia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares		<p>Aumento de la alanina aminotransferasa</p> <p>Aumento del aspartato aminotransferasa</p> <p>Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p> <p>Aumento de la gamma-glutamilttransferasa</p> <p>Aumento del lactato deshidrogenasa sanguínea</p>			Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		<p>Urticaria</p> <p>Prurito</p> <p>Erupción maculopapular</p>			<p>Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Angioedema</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos</p>

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
					Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios			Lesión renal aguda Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre	Nefritis túbulo-intersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de infusión Flebitis en el lugar de infusión Pirexia			

+Ver sección Precauciones generales

Síndrome de Kounis

Se ha informado síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos β-lactámicos.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en los pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los cuales 61 pacientes con IIAc (de edades entre 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de edades entre los 3 meses a menos de 18 años) que 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.

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 (ver sección Precauciones generales).

El cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y otras cefalosporinas. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero si se propone la administración concomitante de ceftazidima/avibactam con cloranfenicol, se debe considerar la posibilidad de antagonismo.

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 medicamentosa 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 coadministrado. Puesto que un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la coadministración 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 lactato deshidrogenasa 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 ambas 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 44 h, -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.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima-avibactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con ceftazidima o avibactam no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación en adultos con depuración de creatinina (CrCL >50 mL/min)

La dosis recomendada de Zavicefta® en adultos es de 1 frasco ampula, donde cada frasco ampula contiene 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El tratamiento es repetido cada 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 15.

Duración del tratamiento para pacientes adultos

Tabla 15. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intrabdominal complicada (IIAc) ^{a,b} .	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), que incluye pielonefritis ^b .	5-10 días ^c La duración total del tratamiento se puede aumentar a 14 días para pacientes con bacteriemia
Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b .	7-14 días
Bacteriemia asociada o que se sospecha que está asociada con las infecciones mencionadas arriba.	La duración del tratamiento debe ser la indicada para el lugar de la infección.
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas ^{a,b} .	A determinar por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaerobios contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para usarse en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c 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).

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

Dosificación en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1.73 m²

La dosificación recomendada de Zavicefta[®] en pacientes pediátricos (3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta[®] se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, ver Tabla 16. La duración del tratamiento se debe determinar según la severidad, el lugar de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 16. Dosificación en pacientes pediátricos con CrCL >50 mL/min/1.73 m²*

Tipo de infecciones	Grupo etario	Dosis de ceftazidima/avibactam ^e	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{a,b} O ITUc incluida pielonefritis ^b O NAH/NAV ^b O Infecciones debidas a microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (OTL) ^{a,b}	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 ^c : 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días OTL: A determinar por la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y el progreso clínico y bacteriológico del paciente ^d
	3 meses a <6 meses	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaerobios contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para usarse en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más tratamiento oral.

^d Existe una experiencia muy limitada con el uso de Zavicefta[®] durante más de 14 días.

^e Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1.73 m²).

Poblaciones especiales*Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosificación debe ajustarse si hay insuficiencia renal (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Los ajustes de dosis para Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 17 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/del inserto 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.

Dosis en adultos y pacientes pediátricos con depuración creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 17. Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal* (CrCL ≤ 50 mL/min)

Grupo etario	CrCL estimada (mL/min) ^a	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{b,d}	Frecuencia	Tiempo de infusión
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 a 15		Cada 24 horas	
	ERET Incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos con edades 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	
	ERET Incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCL calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1.73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se realizan con base en el modelado de PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam se eliminan por hemodiálisis; por lo tanto, Zavicefta® se debe administrar después de realizada la hemodiálisis en los días en que se realice este procedimiento.

^d Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

Dosificación en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCl) ≤50 mL/min/1.73m²

Tabla 18. Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL¹ estimada ≤50 mL/min/1.73m²

Grupo etario	CrCL estimada (mL/min/1.73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{2,3}	Frecuencia	Tiempo de infusión
3 a <6 meses	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	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 sección Farmacocinética y farmacodinamia).

³ Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

No hay suficiente información para recomendar un régimen de dosificación en pacientes pediátricos <2 años con una CrCL <16 mL/min/1.73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se aconseja el seguimiento regular de la depuración de creatinina estimada 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 se eliminan por hemodiálisis; por tanto, se debe administrar Zavicefta® 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 Farmacocinética y Farmacodinamia). Se recomienda un control clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <18 años no han sido establecidas para NAH/NAV y se basa en la extrapolación (ver sección Precauciones generales).

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrada a adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen apropiado de infusión. En pacientes pediátricos el volumen de infusión se puede ajustar.

Constitución y compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zavicefta® con otros medicamentos. Zavicefta® no debe mezclarse ni añadirse a productos que contengan otros medicamentos, excepto los diluyentes.

Instrucciones de uso, eliminación y manejo

El polvo debe ser reconstituido con agua estéril para inyección. La solución reconstituida debe usarse para preparar la solución de infusión final dentro de los 30 minutos posteriores a la perforación inicial del frasco ampula. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de cualquier partícula.

Zavicefta® es un producto combinado; cada frasco ampula contiene 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam en una proporción fija de 4:1. Las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

Técnicas asépticas estándar deberán utilizarse para la preparación de la solución y administración. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de infusión o una jeringa de infusión de tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas antes de su administración.

Cada frasco ampula es de un solo uso.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y niños en BOLSA DE INFUSIÓN O JERINGA DE INFUSIÓN:

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

- 1. Preparar la solución reconstituida (167.3 mg/mL de ceftazidima):**
 - a) Inserte la aguja de la jeringa a través del cierre del frasco ampula e inyecte 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
 - b) Retire la aguja y agite el frasco ampula para obtener una solución transparente.

Superseded: 22/MAR/19 – 04/NOV/19 – 31/MAR/2020 – 07/OCT/20 – 26/ENE/21 - 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 & 8.0

- c) Inserte una aguja de alivio de aire a través del cierre del frasco ampula **después** de que el producto se haya disuelto para aliviar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

2. Prepare la solución final para infusión (la concentración final debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima):

- a) Bolsa de infusión: Diluya adicionalmente la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado de forma apropiada de la solución reconstituida a una bolsa de infusión que contenga cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%) o solución de lactato de Ringer.
- b) Jeringa de infusión: Diluya adicionalmente la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado apropiadamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%)) a una jeringa para infusión.

Consulte la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Preparación de Zavicefta® para dosis de pacientes adultos y pediátricos en BOLSA DE INFUSIÓN o JERINGA DE INFUSIÓN

Zavicefta® Dosis (ceftazidima) ¹	Volumen para extraer del frasco ampula reconstituido	Volumen final después de la dilución en bolsa de infusión	Volumen final en jeringa de infusión
2 g	Contenido completo (Aproximadamente 12 mL)	50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	25 mL a 125 mL	25 mL a 50 mL
0.75 g	4.5 mL	19 mL a 93 mL	19 mL a 50 mL
Todas las demás dosis	Volumen (mL) calculado según la dosis requerida: Dosis (mg ceftazidima) ÷ 167.3 mg/mL ceftazidima	El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la bolsa de infusión y la concentración final seleccionada (debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima)	El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la jeringa de infusión y la concentración final seleccionada (debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima)

¹ Basado únicamente en el componente ceftazidima.

² Diluir hasta una concentración final de ceftazidima de 8 mg/mL para obtener estabilidad en uso hasta 12 horas a 2-8°C, seguido de hasta 4 horas a temperatura ambiente (es decir, diluir una dosis de 2 g de ceftazidima en 250 mL, una 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 temperatura ambiente.

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.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis de ceftazidima/avibactam es poco probable, aunque una sobredosis podría potencialmente ocurrir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en enfermedad renal terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

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 frasco ampula con polvo con instructivo anexo.
Caja de cartón con 10 frascos ampula con polvo con instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.
Consérvese la caja bien cerrada.
Protéjase de la luz.

Después de la reconstitución:
El frasco reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Bolsas para infusión:

Una vez que la solución intravenosa se prepara con diluyentes que figuran en la sección dosis y vía de administración, la estabilidad química y física en uso a una concentración de 8 mg/mL se ha demostrado hasta por 12 horas a 2-8°C seguido de 4 horas a no más de 25°C. A una concentración mayor a 8 mg/mL hasta 40 mg/mL se conserva durante 4 horas a no más de 25°C.

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 12 horas entre 2 y 8°C o 4 horas a no más de 25°C dependiendo de la concentración.

Jeringas para infusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso (después a la perforación inicial del frasco ampula) durante un máximo de 6 horas a no más de 25°C.

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

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: Intravenosa.
Dosis: La que el médico señale.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Léase instructivo anexo.

Medicamento de uso hospitalario.

No se use en menores de 3 meses de edad.

Este envase no es multidosis.

Cada frasco es para un solo uso.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

El polvo debe reconstituirse y el concentrado resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso.

La solución reconstituida es una solución de color amarilla pálido que está libre de cualquier partícula.

Algunas reacciones adversas reportadas (por ejemplo, mareos), pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

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

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 con constitución y compatibilidad.

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 800 401 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 SSA IV

®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Juliana Angulo
Fecha de revisión:	29-Nov-2023
Médico que revisó y aprobó:	Nov 24, 2023
Fecha de Aprobación:	CDSv10.0 (16Ago2023)
Referencia:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 13. Dosis y vía de administración
Motivo y descripción del cambio:	

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 lactantes (de 3 meses de edad o mayores), niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones Precauciones generales y Propiedades farmacodinámicas):

- Infección intrabdominal complicada (IIAc) (en combinación con metronidazol)
- 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

El tratamiento en pacientes adultos con bacteriemia que se produce en asociación con IIAc (Infección intraabdominal complicada), ITUc (infección del tracto urinario complicada), NAH (neumonía adquirida en el hospital) / NAV (neumonía asociada a ventilador), o se sospecha que está asociada con ellas. Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente carbonato de sodio.
Hipersensibilidad a los antimicrobianos de la clase de las cefalosporinas.
Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente β -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antimicrobianos β -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias 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 β -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes β -lactámicos.

Limitación de los datos clínicos.

El uso de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones aeróbicas Gram-negativas (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia para especies contra las cuales se ha observado evidencia de eficacia clínica) donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser solo 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 PK/PD: no se han realizado estudios clínicos.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos ≥ 3 meses con NAH /NAV se extrapola de los adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica para ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Diarrea asociada con *Clostridioides difficile*

Se han informado casos de colitis asociada con agentes antimicrobianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido ceftazidima-avibactam y la severidad oscila entre leve a potencialmente mortal. Por consiguiente, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o posteriormente a la administración de Zavicefta® (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben la peristalsis.

Pacientes con insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan del cuerpo por medio de los riñones; por lo tanto, se debe reducir la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal tanto para la seguridad como para eficacia. Además, ocasionalmente se han informado casos de secuelas neurológicas, incluidos temblores, mioclono, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma con la administración de ceftazidima cuando no se reduce la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección Dosis y vía de administración).

El tratamiento concurrente con dosis altas de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida), puede afectar negativamente la función renal.

Organismos no susceptibles

La administración prolongada puede provocar el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), los cuales podrían requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencias no medicamentosas

Ceftazidima no interfiere con las pruebas basadas en enzimas para la glucosuria, pero se puede producir una leve interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (método de Benedict, método de Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para la creatinina.

Seroconversión de la Prueba de antiglobulina directa (DAGT, por sus siglas en inglés, o prueba de Coombs) y riesgo potencial de anemia hemolítica

La administración de cefalosporina puede causar el desarrollo de un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa (DAGT o prueba de Coombs), lo que puede interferir con la prueba cruzada en sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos. A pesar de que la seroconversión de la DAGT en los pacientes que recibieron ceftazidima/avibactam (CAZ-AVI) fue frecuente en los estudios clínicos, no existe evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron un resultado positivo en la DAGT durante el tratamiento (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que la anemia hemolítica se asocie con el tratamiento con CAZ-AVI. Se deben realizar pruebas complementarias en los pacientes que presenten anemia durante o después del tratamiento con CAZ-AVI a fin de descartar esta posibilidad.

Dieta baja en sodio

En el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio, se debe considerar la importante información acerca de los ingredientes de ceftazidima y avibactam que se presenta a continuación.

Cada frasco ampola contiene 6.37 mmol de sodio aproximadamente. Este total es la combinación del sodio de avibactam y el excipiente carbonato de sodio.

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, pueden ocurrir reacciones adversas (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 efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre 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 ceftazidima-avibactam en leche humana. 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.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En siete ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, 2024 adultos fueron tratados con CAZ-AVI. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con CAZ-AVI 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 CAZ-AVI (N=2024).

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

Tabla 14. RAM por categoría de frecuencia SOC y CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC

Sistema de clasificación de órganos	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Muy raro $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis pseudomembranosa Colitis por <i>Clostridioides difficile</i>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Positivo de la prueba de Coombs directa*	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Dolor de cabeza	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Náuseas Diarrea Dolor abdominal	Disgeusia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares		<p>Aumento de la alanina aminotransferasa</p> <p>Aumento del aspartato aminotransferasa</p> <p>Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p> <p>Aumento de la gamma-glutamilttransferasa</p> <p>Aumento del lactato deshidrogenasa sanguínea</p>			Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		<p>Urticaria</p> <p>Prurito</p> <p>Erupción maculopapular</p>			<p>Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Angioedema</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos</p>

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Muy raro <1/10.000	Frecuencia desconocida (imposible de calcular a partir de los datos disponibles)
					Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios			Lesión renal aguda Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en sangre	Nefritis túbulo-intersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de infusión Flebitis en el lugar de infusión Pirexia			

+Ver sección Precauciones generales

Síndrome de Kounis

Se ha informado síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica (síndrome de Kounis) con otros antibióticos β-lactámicos.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en los pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los cuales 61 pacientes con IIAc (de edades entre 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de edades entre los 3 meses a menos de 18 años) que 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.

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 (ver sección Precauciones generales).

El cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y otras cefalosporinas. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero si se propone la administración concomitante de ceftazidima/avibactam con cloranfenicol, se debe considerar la posibilidad de antagonismo.

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 medicamentosa 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 coadministrado. Puesto que un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la coadministración de avibactam con probenecid.

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

Toxicología genética

Para ceftazidima una prueba de micronúcleo de ratón y una prueba de Ames fueron ambas 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 44 h, -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.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima-avibactam sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con ceftazidima o avibactam no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación en adultos con depuración de creatinina (CrCL >50 mL/min)

La dosis recomendada de Zavicefta® en adultos es de 1 frasco ampola, donde cada frasco ampola contiene 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El tratamiento es repetido cada 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 15.

Duración del tratamiento para pacientes adultos

Tabla 15. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intrabdominal complicada (IIAc) ^{a,b} .	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), que incluye pielonefritis ^b .	5-10 días ^c La duración total del tratamiento se puede aumentar a 14 días para pacientes con bacteriemia
Neumonía adquirida en el hospital, que incluye neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b .	7-14 días
Bacteriemia asociada o que se sospecha que está asociada con las infecciones mencionadas arriba.	La duración del tratamiento debe ser la indicada para el lugar de la infección.
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas ^{a,b} .	A determinar por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaerobios contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para usarse en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c 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).

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

Dosificación en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1.73 m²

La dosificación recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, ver Tabla 16. La duración del tratamiento se debe determinar según la severidad, el lugar de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 16. Dosificación en pacientes pediátricos con CrCL >50 mL/min/1.73 m²*

Tipo de infecciones	Grupo etario	Dosis de ceftazidima/avibactam ^e	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{a,b} O ITUc incluida pielonefritis ^b O NAH/NAV ^b O Infecciones debidas a microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (OTL) ^{a,b}	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 ^c : 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días OTL: A determinar por la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y el progreso clínico y bacteriológico del paciente ^d
	3 meses a <6 meses	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaerobios contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para usarse en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más tratamiento oral.

^d Existe una experiencia muy limitada con el uso de Zavicefta® durante más de 14 días.

^e Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1.73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años). El régimen de dosificación debe ajustarse si hay insuficiencia renal (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Los ajustes de dosis para Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 17 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/del inserto 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.

Dosis en adultos y pacientes pediátricos con depuración creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min**Tabla 17. Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal* (CrCL ≤ 50 mL/min)**

Grupo etario	CrCL estimada (mL/min) ^a	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{b,d}	Frecuencia	Tiempo de infusión
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 a 15		Cada 24 horas	
	ERET Incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos con edades 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	
	ERET Incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCL calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1.73 m²).

^b Las recomendaciones de dosis se realizan con base en el modelado de PK.

^c Tanto ceftazidima como avibactam se eliminan por hemodiálisis; por lo tanto, Zavicefta® se debe administrar después de realizada la hemodiálisis en los días en que se realice este procedimiento.

^d Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

Dosificación en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min/1.73m²

Tabla 18. Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL¹ estimada ≤50 mL/min/1.73m²

Grupo etario	CrCL estimada (mL/min/1.73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{2,3}	Frecuencia	Tiempo de infusión
3 a <6 meses	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	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 sección Farmacocinética y farmacodinamia).

³ Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

No hay suficiente información para recomendar un régimen de dosificación en pacientes pediátricos <2 años con una CrCL <16 mL/min/1.73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se aconseja el seguimiento regular de la depuración de creatinina estimada 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 se eliminan por hemodiálisis; por tanto, se debe administrar Zavicefta® 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 Farmacocinética y Farmacodinamia). Se recomienda un control clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <18 años no han sido establecidas para NAH/NAV y se basa en la extrapolación (ver sección Precauciones generales).

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrada a adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen apropiado de infusión. En pacientes pediátricos el volumen de infusión se puede ajustar.

Constitución y compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zavicefta® con otros medicamentos. Zavicefta® no debe mezclarse ni añadirse a productos que contengan otros medicamentos, excepto los diluyentes.

Instrucciones de uso, eliminación y manejo

El polvo debe ser reconstituido con agua estéril para inyección. La solución reconstituida debe usarse para preparar la solución de infusión final dentro de los 30 minutos posteriores a la perforación inicial del frasco ampula. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de cualquier partícula.

Zavicefta® es un producto combinado; cada frasco ampula contiene 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam en una proporción fija de 4:1. Las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima.

Técnicas asépticas estándar deberán utilizarse para la preparación de la solución y administración. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de infusión o una jeringa de infusión de tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas antes de su administración.

Cada frasco ampula es de un solo uso.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y niños en BOLSA DE INFUSIÓN O JERINGA DE INFUSIÓN:

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

1. Preparar la solución reconstituida (167.3 mg/mL de ceftazidima):

- d) Inserte la aguja de la jeringa a través del cierre del frasco ampula e inyecte 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
- e) Retire la aguja y agite el frasco ampula para obtener una solución transparente.
- f) Inserte una aguja de alivio de aire a través del cierre del frasco ampula **después** de que el producto se haya disuelto para aliviar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

2. Prepare la solución final para infusión (la concentración final debe ser de 8 a 40 mg/mL de ceftazidima):

- c) Bolsa de infusión: Diluya adicionalmente la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado de forma apropiada de la solución reconstituida a una bolsa de infusión que contenga cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%) o solución de lactato de Ringer.
- d) Jeringa de infusión: Diluya adicionalmente la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado apropiadamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%)) a una jeringa para infusión.

Consulte la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Preparación de Zavicefta® para dosis de pacientes adultos y pediátricos en BOLSA DE INFUSIÓN o JERINGA DE INFUSIÓN

Zavicefta® Dosis (ceftazidima) ¹	Volumen para extraer del frasco ampola reconstituido	Volumen final después de la dilución en bolsa de infusión	Volumen final en jeringa de infusión
2 g	Contenido completo (Aproximadamente 12 mL)	50 mL a 250 mL	50 mL
1 g	6 mL	25 mL a 125 mL	25 mL a 50 mL
0.75 g	4.5 mL	19 mL a 93 mL	19 mL a 50 mL
Todas las demás dosis	Volumen (mL) calculado según la dosis requerida: Dosis (mg cefazidima) ÷ 167.3 mg/mL cefazidima	El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la bolsa de infusión y la concentración final seleccionada (debe ser de 8 a 40 mg/mL de cefazidima)	El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la jeringa de infusión y la concentración final seleccionada (debe ser de 8 a 40 mg/mL de cefazidima)

¹ Basado únicamente en el componente cefazidima.

² Diluir hasta una concentración final de cefazidima de 8 mg/mL para obtener estabilidad en uso hasta 12 horas a 2-8°C, seguido de hasta 4 horas a temperatura ambiente (es decir, diluir una dosis de 2 g de cefazidima en 250 mL, una dosis de 1 g de cefazidima en 125 mL, dosis de 0,75 g de cefazidima en 93 mL, etc.). Todas las demás concentraciones de cefazidima (>8 mg/mL a 40 mg/mL) tienen una estabilidad en uso de hasta 4 horas a temperatura ambiente.

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.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis de cefazidima/avibactam es poco probable, aunque una sobredosis podría potencialmente ocurrir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en enfermedad renal terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones Precauciones generales y Farmacocinética y Farmacodinamia).

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 frasco ampula con polvo con instructivo anexo.
Caja de cartón con 10 frascos ampula con polvo con instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Vía de administración: Intravenosa.

Dosis: La que el médico señale.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Léase instructivo anexo.

Medicamento de uso hospitalario.

No se use en menores de 3 meses de edad.

Este envase no es multidosis.

Cada frasco es para un solo uso.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

El polvo debe reconstituirse y el concentrado resultante debe diluirse inmediatamente antes de su uso.

La solución reconstituida es una solución de color amarilla pálido que está libre de cualquier partícula. Algunas reacciones adversas reportadas (por ejemplo, mareos), pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

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

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 con constitución y compatibilidad.

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

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 800 401 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 SSA IV

®Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Juliana Angulo
Fecha de revisión:	29-Nov-2023 Fernando Antonio Silva, Medical Lead
Médico que revisó y aprobó:	Nov 24, 2023
Fecha de Aprobación:	CDSv10.0 (16Ago2023)
Referencia:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y
Motivo y descripción del cambio:	farmacodinamia, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 13. Dosis y vía de administración