FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
Zavicefta 2/0,5 Polvo para Solución para Perfusión
(Ceftazidima y Avibactam)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavicefta 2/0,5 polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2 g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g.

Después de la reconstitución, 1 mL de la solución contiene 167,3 mg de ceftazidima y 41,8 mg de avibactam (consulte la Sección 6.6).

Para obtener una lista completa de los excipientes, consulte la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo estéril de color blanco a amarillo pálido.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y pacientes pediátricos desde el nacimiento (consulte las Secciones 4.4 y 5.1):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc), (en combinación con metronidazol).
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).
- Infecciones por organismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento.

Tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con IIAc, ITUc o NAH/NAV.

Se debe considerar la guía oficial sobre la administración apropiada de agentes antibacterianos.

4.2 Dosis y método de administración

Se recomienda el uso de Zavicefta para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas solo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas.

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

La dosis recomendada de Zavicefta en adultos es de 1 vial, cada 8 horas. Cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam los que se administran por perfusión intravenosa (I.V.) durante 2 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en pacientes adultos

Tabla 1 Resumen de la duración del tratamiento por indicación o afección

Indicación	**Duración del tratamiento**
Infección intraabdominal complicada (IIAc) [a,b]	5-14 días
Infección del Tracto Urinario Complicada (ITUc), incluida la pielonefritis [b]	5-10 días[c] La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAH/NAV) [b]	7-14 días
Bacteriemia asociada o que se sospecha que está asociada con las infecciones anteriores	La duración del tratamiento debe ser acorde con el sitio de la infección.
Infecciones por organismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento [a,b]	Depende de la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente

[a] Administrado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.
[b] Administrado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.
[c] La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso y oral. El plazo para cambiar de Zavicefta intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero, por lo general, se puede cambiar después de aproximadamente 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima/avibactam en ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe guiarse por la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Dosis en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m^2

La dosis recomendada de Zavicefta en pacientes pediátricos (desde el nacimiento a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta se administra cada 8 horas por vía intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración del tratamiento depende de la severidad, el lugar de la infección y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Tabla 2. Dosis en pacientes pediátricos con CrCL >50 mL/min/1,73 m^2 *

Tipo de infección	Grupo etario[f]		Dosis de ceftazidima/ avibactam[e]	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc [a,b] O ITUc incluida la pielonefritis [b] O NAH/NAV [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 OLT: Guiado por la gravedad de la infección, el/ (los) patógeno(s) y el progreso clínico y bacteriológico del paciente [d]
O Infecciones por organismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento (OLT) [a,b]	3 meses a <6 meses		**40 mg/kg**/ 10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	
	A término (nacimiento a <3 meses)	Nacimiento a ≤28 días	**20 mg/kg**/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	
		>28 días a <3 meses	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg			
	Pretérmino[g] (nacimiento a <3 meses)	31 a≤44 meses PMA[h]	**20 mg/kg**/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	
		>44 semanas a <53 semanas PMA[h]	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg			

[a] Administrado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

[b] Administrado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

[c] La duración del tratamiento incluye el tratamiento intravenoso más oral.

[d] Información con la administración de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada.

[e]Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones posológicas se basan únicamente en el componente ceftazidima (ver sección 6.6).

[f] Los pacientes pediátricos estudiados desde los 3 meses a los 12 meses de edad nacieron a término (≥37 semanas de gestación).

[g] Pretérmino se define como <37 semanas de gestación.

[h] Edad posmenstrual (PMA, por sus siglas en inglés).

* Calculado utilizando la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m^2).

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de la tercera edad (≥65 años). Se debe ajustar el régimen de dosis si se presenta deterioro renal (consulte la Sección 5.2).

Pacientes con deterioro renal
Se recomienda el siguiente ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El ajuste de dosis de Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) estimada ≤50 mL/min se describe a continuación en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis se encuentra en el contexto de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima/avibactam debe seguir la norma y los lineamientos locales de la dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima, la dosis de ceftazidima/avibactam sería de 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos (de 2 años a <18 años) con depuración de creatinina (CrCL) ≤50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con deterioro renal* (CrCL ≤50 mL/min)

Grupo etario	CrCL Estimada (mL/min) [a]	Pauta Posológica Recomendada Ceftazidima/Avibactam [b,d]	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos	31-50	**1 g**/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
	6 a 15	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
	Enfermedad Renal Terminal incluyendo en hemodiálisis. [c]	**0,75 g**/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas
Pacientes pediátricos de 2 años 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	2 horas

6-15	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg **hasta un máximo de 0,75 g**/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
Enfermedad Renal Terminal incluyendo en hemodiálisis.[c]	**18,75 mg/kg**/4,7 mg/kg **hasta un máximo de 0,75 g**/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

[a] CrCL calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m^2).
[b] Recomendaciones de dosis se basan en el modelado PK.
[c] Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por eso, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.
[d] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones posológicas se basan únicamente en el componente ceftazidima (ver sección 6.6).

Dosificación en pacientes pediátricos de 3 meses a <2 años con una depuración de creatinina (CrCL) ≤50 mL/min/1,73 m^2

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

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

a Calculado utilizando la fórmula de Schwartz.
b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).
c Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones posológicas se basan únicamente en el componente ceftazidima (ver sección 6.6).
d Los pacientes pediátricos estudiados desde los 3 meses a los 12 meses de edad nacieron a término (≥37 semanas de gestación).

No existe información suficiente para recomendar un régimen de dosis para pacientes pediátricos desde el nacimiento a los 3 meses de edad con síntomas de insuficiencia renal.

No existe información suficiente para recomendar un régimen de dosis para pacientes pediátricos <2 años con una CrCL <16 mL/min/1,73 m^2.

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que, en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

Hemodiálisis
Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por ello, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.

Hemofiltración
No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal
No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con deterioro hepático
No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático (consulte la Sección 5.2). Se recomienda realizar un monitoreo clínico cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <18 años no se ha establecido para la NAH/NAV y se basa en extrapolación (consulte la Sección 4.4).

Método de administración
En adultos, Zavicefta se administra por perfusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de perfusión apropiado (consulte la Sección 6.6). En pacientes pediátricos, se puede ajustar el volumen de la perfusión (consulte la Sección 6.6).

Reconstitución y compatibilidad
Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de su administración consulte la Sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes mostrados en la Sección 6.1.
Hipersensibilidad a la clase de antibacterianos de cefalosporina.
Hipersensibilidad inmediata y severa (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano β-lactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Reacciones de hipersensibilidad
Al igual que con todos los agentes antibacterianos β-lactámicos, se han informado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con Zavicefta e iniciar las medidas de urgencia adecuadas.

Se informaron reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés), incluidas el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), las cuales pueden ser potencialmente mortales o mortales, en pacientes que

reciben tratamiento con ceftazidima (ver sección 4.8). Si ocurre una reacción cutánea severa, se debe interrumpir el tratamiento con Zavicefta e iniciar un tratamiento adecuado.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas 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 severa a otros agentes β-lactámicos.

Limitación de los datos clínicos
La administración de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones por gramnegativos aerobios (consulte la Sección 5.1 para ver las especies en las que se ha observado evidencia de eficacia clínica) en las que las opciones terapéuticas son limitadas, debería realizarse solamente después de consultar a un médico con experiencia en el manejo terapéutico de enfermedades infecciosas. La administración de ceftazidima/avibactam para tratar estas infecciones se basa en las extrapolaciones 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 de edad con NAH/NAV se extrapola de adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética/farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima en monoterapia (consulte la Sección 5.2).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
Se ha informado colitis asociada a agentes antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido ceftazidima/avibactam, y éstas pueden variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Zavicefta (consulte la Sección 4.8). Se deben considerar la interrupción de la terapia con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis.

Pacientes con deterioro renal
Ceftazidima y avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo tanto, se debe reducir la dosis según el grado de deterioro renal. Se debe monitorear atentamente tanto la seguridad y la eficacia en los pacientes con deterioro renal. En ocasiones, se han informado secuelas neurológicas, incluyendo temblores, mioclonías, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma, con la administración de ceftazidima cuando la dosis no se ha reducido en pacientes con deterioro renal (consulte la Sección 4.2).

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

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

Organismos no susceptibles
La administración prolongada puede provocar un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencia no medicamentosa
Ceftazidima no interfiere con los análisis de glucosuria basados en enzimas, pero podría haber una leve interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (de Benedict, de Fehling y 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 posible riesgo de anemia hemolítica
La administración de cefalosporinas puede provocar el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT**,** o prueba de Coombs), la cual puede interferir con la compatibilidad cruzada de sangre y/o puede provocar anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos. Si bien la seroconversión de la DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (consulte la Sección 4.8). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se pudiese producir anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Se debe investigar a los pacientes que presentaron anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta para determinar esta posibilidad.

Dieta con control de sodio
Para los pacientes que están bajo una dieta con control de sodio, se debe considerar la siguiente información importante sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Esta cantidad corresponde al sodio combinado del avibactam sódico y al excipiente carbonato de sodio.

Neurotoxicidad
Se han notificado casos de neurotoxicidad con ceftazidima. Los síntomas incluyen encefalopatía, convulsiones y/o mioclonías.
Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y/o trastornos del sistema nervioso central y administración intravenosa.
Se debe considerar la administración de ceftazidima como una posible causa de neurotoxicidad en pacientes con estos factores de riesgo y/o una afección neurológica inexplicable de nueva aparición.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concurrente con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera negativa la función renal (consulte la Sección 4.4).

Cloranfenicol es un antagonista *in vitro* a ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero si se propone la administración concurrente 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 una inducción *in vitro* del citocromo P450 en el rango de exposición de

relevancia clínica. Avibactam y ceftazidima no inhiben los transportadores renales o hepáticos importantes en el rango de exposición de relevancia clínica, por lo tanto, la posibilidad de interacción medicamentosa por medio de estos mecanismos es considerada baja.

In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podría contribuir a la captación activa desde el compartimento sanguíneo y, por ende, a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente del OAT) inhibe esta captación de un 56% a un 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando se dosifica de forma simultánea. Debido a que no se ha realizado un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid, no se recomienda su dosificación de forma simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Existen datos clínicos limitados sobre la administración de ceftazidima/avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embriofetal en animales realizados con ceftazidima o avibactam no sugieren efectos dañinos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Luego de la administración de avibactam durante el embarazo y el período de lactancia de ratas a exposiciones maternas mayores que o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos, se presentaron cambios menores en la morfología del riñón y los uréteres de las crías de ratas (consulte la Sección 5.3).

Ceftazidima/avibactam no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y solo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

Lactancia
No hay datos sobre la excreción de ceftazidima/avibactam en la leche humana. Ceftazidima se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche humana. Las mujeres que están amamantando deben tratarse con ceftazidima/avibactam solo si está claramente indicada. En tal caso, se recomienda la interrupción del amamantamiento.

Fertilidad
No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad de seres humanos. Los estudios con ceftazidima o avibactam en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad (consulte la Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir ni para operar maquinaria. Sin embargo, es posible que ocurran reacciones adversas (p. ej., mareos) que puedan influir en la capacidad de conducir y operar máquinas (consulte la Sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, se trató con Zavicefta a 2024 adultos. Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en ≥5% de los pacientes tratados con Zavicefta fueron prueba de Coombs directa positiva, náuseas y diarrea. Éstas fueron generalmente de intensidad leve o moderada. No se observaron diferencias significativas a nivel clínico en el perfil de seguridad de las indicaciones.

Se informaron las siguientes reacciones adversas con ceftazidima en monoterapia y/o se identificaron durante los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y con la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se derivan a partir de reacciones adversas y/o alteraciones en los resultados de laboratorio potencial y clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

Muy común (≥1/10)
Común (≥1/100 a <1/10)
Poco común (≥1/1000 a <1/100)
Rara (≥1/10.000 a <1/1000)
Muy rara (<1/10.000)
Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Si no se observó un evento en la combinación general de los estudios Fase 2 y Fase 3, pero el evento era una reacción adversa al medicamento (RAM) conocida a ceftazidima sola, se utilizó la categoría de frecuencia de ceftazidima sola (incluida la categoría desconocida).

Tabla 5 Frecuencia de las Reacciones Adversas por Clasificación por Órganos y Sistemas

Clasificación por Órganos y Sistemas	**Muy común**	**Común**	**Poco común**	**Muy rara**	**Desconocida**
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluidas la candidiasis vulvovaginal y la candidiasis oral)	Colitis por *Clostridium difficile* Colitis pseudomembranosa		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Prueba de Coombs directa positiva[+]	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario					Reacción anafiláctica Síndrome de Kounis[++]
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Disgeusia		

Trastornos hepatobiliares		Aumento de alanino aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de gamma-glutamiltransferasa Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica[+] Síndrome de Stevens-Johnson[+] Eritema multiforme Angioedema Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)[+] Pustulosis exantemática generalizada aguda[+]
Trastornos renales y urinarios			Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la urea en la sangre Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Trombosis en el lugar de la perfusión Flebitis en el lugar de la perfusión Pirexia			

[+] Consulte la Sección 4.4.

[++] Síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica.

Población pediátrica

Desde el nacimiento a menos de 3 meses de edad

La evaluación de seguridad en neonatos y lactantes menores de 3 meses de edad se basa en los datos de seguridad de un ensayo clínico en el que 46 pacientes (desde el nacimiento a menos de 3 meses de edad) recibieron Zavicefta. En general, las reacciones adversas informadas en estos 46 pacientes pediátricos fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de Zavicefta en las poblaciones de mayor edad (es decir, pacientes pediátricos desde los 3 meses de edad y adultos).

3 meses de edad y mayores

La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los cuales se administró Zavicefta a 61 pacientes con IIAc (con edades comprendidas entre 3 años y menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (con edades comprendidas entre 3 meses y menos de 18 años). En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con IIAc e ITUc.

Neurotoxicidad

Encefalopatía (confusión, cambios de comportamiento, pérdida de memoria), convulsiones y/o mioclonías (contracciones breves y bruscas de un músculo o grupo de músculos). Frecuencia rara (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con ceftazidima/avibactam es poco probable, aunque podría ocurrir una sobredosis en los pacientes con deterioro renal moderado a severo y con enfermedad renal en estado terminal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis (consulte las Secciones 4.4 y 5.2). La sobredosificación con ceftazidima/avibactam puede provocar secuelas neurológicas, incluidas encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima.

El tratamiento para la sobredosis debe cumplir con los estándares de la práctica médica local. Ceftazidima y avibactam se pueden eliminar parcialmente por medio de hemodiálisis. Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción
Ceftazidima inhibe la síntesis de los peptidoglucanos de la pared celular bacteriana luego de unirse a las proteínas de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés), lo que provoca la lisis de la célula bacteriana y la muerte. Esta cefalosporina de amplio espectro es activa *in vitro* contra muchos patógenos bacterianos gramnegativos y grampositivos importantes. Avibactam es un inhibidor de β-lactamasas no β-lactámico que actúa mediante la formación de un aducto covalente con la enzima que se mantiene estable a la hidrólisis. Inhibe tanto las β-lactamasas de clase A y las β-lactamasas de clase C según Ambler, incluidas las β-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), las carbapenemasas KPC y las enzimas AmpC. Avibactam también inhibe la carbapenemasa OXA-48 de clase D, la cual no hidroliza

la ceftazidima significativamente. Avibactam no tiene actividad antibacteriana *in vitro* clínicamente relevante. Avibactam no indujo la transcripción de bla_{AmpC} en *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* o *Pseudomonas aeruginosa in vitro* en las concentraciones utilizadas para tratar a los pacientes.

Mecanismo de Resistencia
Ceftazidima/avibactam no es activa contra las bacterias que producen metalo-β-lactamasas. Los mecanismos de resistencia bacteriana que posiblemente podrían afectar a ceftazidima/avibactam incluyen PBP mutantes o adquiridas, disminución en la permeabilidad de la membrana exterior a cualquiera de los compuestos, eflujo activo de los compuestos y enzimas β-lactamasas mutantes o adquiridas no sensibles a avibactam y capaces de hidrolizar ceftazidima.

Resistencia Cruzada
Se ha demostrado *in vitro* ausencia de resistencia cruzada entre ceftazidima/avibactam y las fluoroquinolonas o los aminoglucósidos utilizando los aislados clínicos caracterizados molecularmente. Algunos aislados resistentes a ceftazidima (y a otras cefalosporinas) o a carbapenémicos son susceptibles a ceftazidima/avibactam. Existe resistencia cruzada con agentes antibacterianos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos, cuando el mecanismo es la producción de metalo-β-lactamasas, como la VIM-2.

Interacción con otros agentes antimicrobianos
Las pruebas de interacción *in vitro* con ceftazidima/avibactam muestran que ceftazidima/avibactam tiene pocas posibilidades de antagonizar o ser antagonizada por otros antibióticos de diversas clases (p. ej., metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolida, colistina y tigeciclina).

Análisis de susceptibilidad
La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en especies seleccionadas. La información local sobre la resistencia es aconsejable, en particular cuando se trata infecciones severas.

La susceptibilidad a ceftazidima/avibactam de un aislado clínico dado se debe determinar mediante métodos estándar. Las interpretaciones de los resultados de las pruebas se deben realizar de acuerdo con las enfermedades infecciosas locales y las guías de microbiología clínica.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica
Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima/avibactam contra los patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo de concentración del medicamento libre por encima de la concentración inhibitoria mínima de ceftazidima/avibactam durante el intervalo de dosis (%*f*T>CIM de ceftazidima/avibactam) para ceftazidima, y el porcentaje de tiempo de la concentración del medicamento libre por encima de una concentración umbral durante el intervalo de la dosis (%$fT>C_T$) para avibactam.

Eficacia Clínica frente a patógenos específicos
Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos contra los patógenos, enumerados en cada indicación, que eran susceptibles a ceftazidima/avibactam *in vitro*.

Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)
Microorganismos gramnegativos
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

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

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

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

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

Ceftazidima/avibactam es activo *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, pero generalmente no es activo frente a otras bacterias gram-positivas clínicamente importantes, incluida *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR).

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

Eficacia y seguridad clínicas

<u>Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)</u>
Se asignó aleatoriamente y se trató a un total de 1058 adultos con IIAc (definidas como infecciones que requieren intervención quirúrgica y se extienden más allá de las vísceras huecas dentro del espacio intraperitoneal) en dos estudios idénticos, aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciegos

(RECLAIM 1 y RECLAIM 2) que compararon a 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) administrado por vía intravenosa durante 30 minutos. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población con **intención de tratar modificada** (**IDTm**) incluyó a todos los pacientes que cumplían con la definición de IIAc y recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio.

La población **clínicamente evaluable** (**CE**) incluyó a pacientes con diagnósticos apropiados de IIAc y excluyó a los pacientes con especies bacterianas que normalmente no se espera que respondan a ambos medicamentos del estudio (es decir, especies de *Acinetobacter baumannii* o *Stenotrophomonas spp*) y/o pacientes que presentaron una desviación importante del protocolo, que afectaba la evaluación de la eficacia.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de **prueba de curación** (**TOC**, por sus siglas en inglés) en las poblaciones coprincipales de los pacientes CE y con IDTm que aparecen a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6 Tasa de cura clínica en la visita de TOC (RECLAIM, Grupos de análisis: poblaciones con IDTM y CE)

Grupo de análisis	**Número (%) de pacientes**		
Respuesta	**CAZ/AVI + MTZ**	**Meropenem**	**Diferencia (%), IC del 95%**
IDTM	(N=520)	(N=523)	
Cura clínica	429 (82,5)	444 (84,9)	-2,4 (-6,90; 2,10)
CE	(N=410)	(N=416)	
Cura clínica	376 (91,7)	385 (92,5)	-0,8 (-4,61; 2,89)

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Las tasas de cura clínica en la visita de TOC por patógenos en la población con **intención de tratar modificada microbiológica** (IDTMm) por aerobios gramnegativos se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7 Tasa de cura clínica en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia combinada ≥10) (RECLAIM, Grupo de análisis: población con IDTMm)

	Número de Pacientes					
	CAZ/AVI + MTZ (N=413)			**Meropenem (N=410)**		
Patógeno	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**N**	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**n**
Enterobacteriales	81,4	272	334	86,4	305	353
Complejo Citrobacter freundii	77,8	14	18	75,0	9	12

Tabla 7 Tasa de cura clínica en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia combinada ≥10) (RECLAIM, Grupo de análisis: población con IDTMm)

	Número de Pacientes					
	CAZ/AVI + MTZ (N=413)			Meropenem (N=410)		
Patógeno	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**N**	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**n**
Enterobacter aerogenes	80,0	4	5	100	5	5
Enterobacter cloacae	84,6	11	13	84,2	16	19
Escherichia coli	80,4	218	271	87,0	248	285
Klebsiella oxytoca	77,8	14	18	80,0	12	15
Klebsiella pneumoniae	78,4	40	51	75,5	37	49
Proteus mirabilis	62,5	5	8	77,8	7	9
Gramnegativos distintos a Enterobacteriales						
Pseudomonas aeruginosa	85,7	30	35	94,4	34	36

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Se asignó aleatoriamente y trató a 432 adultos adicionales con IIAc en un estudio multicéntrico, doble ciego (RECLAIM 3) realizado en 3 países asiáticos (China, Corea del Sur y Vietnam). La población de pacientes y los aspectos clave del diseño del estudio fueron idénticos a los de RECLAIM, excepto por el criterio primario de valoración de la eficacia de la respuesta clínica en la visita de la TOC que se aplicó solo en la población CE (consulte la Tabla 8 a continuación).

Tabla 8 Tasas de cura clínica en la visita de TOC (RECLAIM 3, Grupo de análisis: población CE en la visita de TOC)

	Número (%) de Pacientes		
	CAZ-AVI + MTZ	**Meropenem**	**Diferencia (%), IC del 95%**
	(N=177)	(N=184)	
Cura clínica	166 (93,8)	173 (94,0)	-0,2 (-5,53; 4,97)

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Las tasas de cura clínica en la visita de TOC por patógenos en la población con intención de tratar modificada microbiológica (IDTMm) por aerobios gramnegativos se presentan a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9 **Tasas de curación clínica en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia Combinada ≥7) (RECLAIM 3, Grupo de análisis: población con IDTMm)**

	Número de Pacientes					
	CAZ/AVI + MTZ (N=143)			Meropenem (N=152)		
Patógeno	**Tasa de Cura (%)**	**Número de Curas Clínicas**	**N**	**Tasa de Cura (%)**	**Número de Curas Clínicas**	**n**
Enterobacteriales	80,9	93	115	92,7	115	124
Complejo Citrobacter freundii	62,5	5	8		0	0
Enterobacter cloacae	100	5	5	66,7	2	3
Escherichia coli	83,3	70	84	94,4	84	89
Klebsiella oxytoca	100	5	5	100	5	5
Klebsiella pneumoniae	82,1	23	28	88,6	31	35
Proteus mirabilis	66,7	2	3	100	5	5
Gramnegativos distintas a Enterobacteriales						
Pseudomonas aeruginosa	82,4	14	17	85,0	17	20

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Entre los pacientes con bacteriemia basal que se inscribieron en cualquiera de los estudios de fase 3 de IIAc (RECLAIM, RECLAIM3 o REPRISE), la respuesta clínica en la visita de TOC establecida en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debida a patógenos gramnegativos aerobios se observó en 9/11 (81,8%) pacientes tratados con CAZ-AVI + MTZ y en 9/10 (90,0%) de los pacientes tratados con comparadores (meropenem o la mejor terapia disponible). Los patógenos basales gramnegativos más comunes aislados de la sangre fueron *E. coli* y *P. aeruginosa*. Se informó una respuesta microbiológica por patógeno favorable en la TOC en 9/11 (81,8%) pacientes tratados con CAZ-AVI- y en 6/6 (100,0%) pacientes tratados con el comparador en bacteriemia por *E. coli*; y en 3/4 (75,0%) pacientes tratados con CAZ-AVI y 2/2 (100,0%) pacientes tratados con un comparador en bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Infecciones del Tracto Urinario Complicadas

En un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego y comparativo se asignó aleatoriamente y trató a un total de 1020 adultos con infección del tracto urinario complicada (ITUc) documentada (737 con pielonefritis aguda y 283 con ITUc sin pielonefritis aguda). El tratamiento se realizó tanto con ceftazidima/avibactam IV (2 g/0,5 g) durante 2 horas cada 8 horas por vía I.V. o con doripenem I.V. (0,5 g) durante 60 minutos cada 8 horas. Existía la opción de cambiar a un tratamiento oral para los pacientes que presentaron mejoras clínicas después de un mínimo de 5 días de tratamiento I.V., según se define en los protocolos del estudio. La duración total del tratamiento con antibióticos (I.V. más oral) fue de 10 días (opcionalmente hasta 14 días en presencia de bacteriemia). La población con IDTMm incluyó a todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de ITUc, que recibieron al menos una dosis del

tratamiento del estudio y con un urocultivo previo al tratamiento que calificara para el estudio con 10^5 UFC/mL de patógenos gramnegativos y no más de 2 especies de microorganismos. Se excluyó cualquier paciente con patógenos grampositivos o especies bacterianas que no se espera que respondan a ambos medicamentos del estudio.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta microbiológica por paciente en la visita de la TOC en el conjunto de análisis con IDTMm.

Tabla 10 Tasa de respuesta microbiológica favorable por paciente en la visita de TOC (RECAPTURE, Grupo de análisis: población con IDTMm)

		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)

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Las tasas de respuesta microbiológicas favorables en la visita de TOC por patógenos en la población con IDTMm se presentan a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11 Tasa de respuesta microbiológica favorable por patógeno en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia Combinada ≥10) (RECAPTURE, población con IDTMm)

Número de Pacientes						
	CAZ-AVI (N=393)			**Doripenem (N=417)**		
Patógeno	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Número de respuestas favorables**	**N**	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Número de respuestas favorables**	**n**
Enterobacteriales	78,3	299	382	70,6	281	398
Enterobacter cloacae	54,5	6	11	69,2	9	13
Escherichia coli	78,4	229	292	71,9	220	306
Klebsiella pneumoniae	75,0	33	44	62,5	35	56
Proteus mirabilis	94,1	16	17	69,2	9	13
Gramnegativos distintas a Enterobacteriales						
Pseudomonas aeruginosa	66,7	12	18	75,0	15	20

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Entre los pacientes con bacteriemia basal que se inscribieron en cualquiera de los estudios de fase 3 de ITUc (RECAPTURE o REPRISE), se observó curación clínica en la visita de TOC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debida a patógenos aerobios gramnegativos en 28/28 (100,0%) pacientes tratados con CAZ-AVI y en 25/29 (86,2%) pacientes tratados con comparadores (doripenem o la mejor terapia disponible). Para el criterio de valoración de la respuesta microbiológica por paciente en la TOC, se informó una respuesta favorable en la TOC en 26/28 (92,9%) pacientes tratados con CAZ-AVI y en 20/29 (69,0%) pacientes tratados con comparador. El patógeno más comúnmente aislado fue *E. coli*. Un total de 21/23 (91,3%) pacientes en el grupo de CAZ-AVI y 19/23 (82,6%) en el grupo comparador tuvieron una respuesta microbiológica por patógeno favorable para *E. coli*, que fue el patógeno más común.

Neumonía Adquirida en el Hospital

Se asignó aleatoriamente y trató a un total de 808 adultos con neumonía de origen nosocomial (35% con neumonía asociada la ventilación mecánica - NAV) en un estudio fase III, doble ciego, comparativo de ceftazidima/avibactam (2 g/0,5 g) administrado por vía I.V. durante 2 horas cada 8 horas o meropenem 1 g administrado por vía I.V. durante 30 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. La población con intención de tratar modificada clínica (IDTMc) incluyó a pacientes que cumplieron con los criterios mínimos de la enfermedad, que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y que obtuvieron cultivos respiratorios y de sangre apropiados que demostraron patógenos gramnegativos y excluyeron a los pacientes con infecciones gram-negativas monomicrobianas con especies que no se espera que respondan a ambos medicamentos del estudio (p. ej. especies *Acinetobacter* o especies *Stenotrophomonas*). La población clínica con IDTMc también incluyó a pacientes en quienes no se identificaron patógenos etiológicos de los cultivos respiratorios ni de los hemocultivos en el período inicial. El conjunto de análisis CE en la TOC fue el subgrupo clínicamente evaluable de la IDTMc.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC en las poblaciones coprincipales de los pacientes con IDTMc y CE en la visita de TOC. Consulte la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12 Tasas de cura clínica en la visita de TOC (REPROVE, en los grupos de análisis: poblaciones con IDTMc y CE en la visita de TOC)

		Cantidad (%) de Pacientes		
Grupo de Análisis	**Respuesta**	**CAZ-AVI**	**Meropenem**	**Diferencia (%), IC del 95%**
IDTMc		(N=356)	(N=370)	
	Cura clínica	245 (68,8)	270 (73,0)	-4,2 (-10,76; 2,46)
CE en la TOC		(N=257)	(N=270)	
	Cura clínica	199 (77,4)	211 (78,1)	-0,7 (-7,86; 6,39)

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Las tasas de mortalidad por cualquier causa en el día 28 (IDTMc) fueron de 8,4% (30/356) y de 7,3% (27/370) en pacientes tratados con ceftazidima/avibactam y meropenem, respectivamente.

La tasa de cura clínica y la tasa de respuesta microbiológica favorable en la TOC por patógenos en la IDTMm para aerobios gramnegativos se presentan en las Tablas 13 y 14.

Tabla 13 **Tasa de cura clínica en la visita de TOC por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, población con IDTMm)**

	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Patógeno	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**N**	**Tasa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**n**
Enterobacteriales	73,6	89	121	75,4	104	138
Enterobacter aerogenes	62,5	5	8	50,0	4	8
Enterobacter cloacae	92,3	24	26	54,5	12	22
Escherichia coli	64,7	11	17	75,0	15	20
Klebsiella pneumoniae	72,9	43	59	77,5	55	71
Proteus mirabilis	85,7	12	14	75,0	9	12
Serratia marcescens	73,3	11	15	92,3	12	13
Gramnegativos distintos a Enterobacteriales						
Pseudomonas aeruginosa	60,3	35	58	74,5	35	47
Haemophilus influenzae	81,3	13	16	80,0	20	25

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Tabla 14 **Respuesta microbiológica por patógeno en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, población con IDTMm)**

	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Patógeno	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Número de respuestas favorables**	**N**	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Cantidad de respuestas favorables**	**n**
Enterobacteriales						
Enterobacter aerogenes	62,5	5	8	62,5	5	8
Enterobacter cloacae	80,8	21	26	59,1	13	22
Escherichia coli	76,5	13	17	80,0	16	20
Klebsiella pneumoniae	62,7	37	59	74,6	53	71
Proteus mirabilis	78,6	11	14	66,7	8	12
Serratia marcescens	66,7	10	15	61,5	8	13

Tabla 14 **Respuesta microbiológica por patógeno en la visita de TOC, por patógeno gramnegativo común basal (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, población con IDTMm)**

	Número de Pacientes					
	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
Patógeno	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Número de respuestas favorables**	**N**	**Tasa de respuesta favorable (%)**	**Cantidad de respuestas favorables**	**n**
Gramnegativos distintos a Enterobacteriales						
Pseudomonas aeruginosa	37,9	22	58	38,3	18	47
Haemophilus influenzae	87,5	14	16	92,0	23	25

TOC (Test of cure) = Prueba de curación

Para los pacientes con NAH/NAV inscritos con bacteriemia basal, se observó curación clínica en la visita de TOC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debida a patógenos gramnegativos aeróbicos en 10/15 (66,7%) pacientes tratados con CAZ-AVI y en 5/8 (62,5%) pacientes tratados con meropenem. Aunque el número de pacientes fue pequeño para cualquier patógeno dado, las tasas de respuesta microbiológica por patógeno favorables en este subgrupo fueron muy similares a las de la población en general.

Entre los pacientes inscritos con bacteriemia basal en el programa de fase 3 en todas las indicaciones combinadas (IIAc, ITUc o NAH/NAV), las tasas de curación clínica en la TOC en el subconjunto de pacientes con bacteriemia debida a patógenos aerobios gramnegativos fueron observadas en 47/54 (87,0%) pacientes tratados con CAZ-AVI ± 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 TOC en 32/37 (86,5%) pacientes tratados con CAZ-AVI ± MTZ y en 29/33 (87,9%) pacientes tratados con el comparador en bacteriemia por *E. coli*; y 6/11 (54,5%) pacientes tratados con CAZ-AVI ± MTZ y 3/6 (50,0%) pacientes tratados con un comparador en bacteriemia por *P. aeruginosa.*

Población pediátrica

Desde el nacimiento a menos de 3 meses de edad

Ceftazidima/avibactam se ha evaluado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre el nacimiento y menos de 3 meses de edad en un estudio clínico de Fase 2a, de dos partes, abierto, no aleatorizado en pacientes con infecciones presuntas o confirmadas causadas por patógenos Gramnegativos. En la Parte A, se utilizó una dosis única para evaluar el perfil farmacocinético (PK), la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima/avibactam. En la Parte B, se utilizaron dosis múltiples para evaluar la seguridad y la tolerabilidad, el perfil PK y la eficacia. La tasa de curación clínica o mejora clínica en la Parte B fue de un 81,0% (17/21) en la TOC (IDT) y de un 75,0% (12/16) en la TOC (IDT

modificada). La erradicación microbiológica o presunta tasa de erradicación en la TOC (IDT-micro) fue de un 80% (8/10).

3 meses de edad y mayores

Ceftazidima/avibactam se ha evaluado en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 meses y <18 años en dos estudios clínicos de Fase 2 con simple ciego, aleatorizados y comparativos, uno en pacientes con IIAc y otro en pacientes con ITUc (las dosis se proporcionan en la Tabla 2). Los pacientes con edades comprendidas entre ≥3 meses y <1 año debían haber nacido a término (definido como edad gestacional ≥37 semanas). Los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam en el ensayo de IIAc recibieron, además, metronidazol (administrado según el prospecto local; dosis sugerida: 10 mg/kg cada 8 horas, administrado por vía I.V. durante 20 a 30 minutos). El propósito primario en cada estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima/avibactam (+/- metronidazol). Entre los propósitos secundarios estaban la evaluación de la PK y la eficacia; la eficacia era un criterio de valoración descriptivo en ambos estudios.

IIAc

Se aleatorizó un total de 83 pacientes pediátricos (≥3 meses) con IIAc (3:1), los cuales recibieron tratamiento con ceftazidima/-avibactam más metronidazol (n=61) (las dosis se proporcionan en la Tabla 2) o meropenem (n=22), 20 mg/kg por vía I.V., cada 8 horas. Luego de un mínimo de 72 horas de tratamiento I.V., se ofrecía la opción de cambiar a un tratamiento oral a los pacientes que presentaban mejoría clínica, definida en el protocolo del estudio. La duración total del tratamiento antibiótico (I.V. más oral) fue de entre 7 y 15 días. Se realizaron evaluaciones en la visita de TOC entre 8 y 15 días después de administrar la última dosis del medicamento del estudio (I.V. u oral).

La mayoría de los pacientes (87%) presentaron perforación del apéndice o absceso periapendicular (52/61, 85,2% con ceftazidima-avibactam más metronidazol; 20/22, 90,9% con meropenem). La población CE incluyó a pacientes con diagnóstico confirmado de IIAc y que recibieron el medicamento I.V. del estudio durante un mínimo de tiempo y excluyó a los pacientes con respuesta clínica indeterminada y/o una desviación importante del protocolo que afectase la evaluación de la eficacia. La población con intención de tratar microbiológica (IDT- micro) incluyó a 69 pacientes (50 con ceftazidima/avibactam más metronidazol, 19 con meropenem) con al menos un patógeno intraabdominal basal. Las tasas de respuesta clínica favorable en la visita de TOC se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Tasas de respuesta clínica favorable en la visita de TOC

	Número (%) de pacientes	
Población de análisis	**CAZ/AVI + MTZ[a] n/N (%)**	**Meropenem[b] n/N (%)**
IDT	56/61 (91,8)	21/22 (95,5)
CE	52/56 (92,9)	19/20 (95,0)
IDT-Micro	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 n) se definió como la cura clínica, la cura clínica sostenida o la mejoría clínica, de modo tal que no se requirió más tratamiento antimicrobiano.

CE=clínicamente evaluable.
IDT=intención de tratar; el conjunto de análisis con IDT incluyó a todos los pacientes aleatorizados a un tratamiento.
ME=análisis microbiológicamente evaluable; el conjunto de análisis ME incluyó a los pacientes aleatorizados con IIAc confirmada que recibieron el medicamento del estudio durante un periodo mínimo, que presentaron una respuesta microbiológica que no fuese indeterminada, que no presentaron desviaciones del protocolo que afectase la evaluación de la eficacia y que presentaban un patógeno bacteriano típico de la IIA susceptible a ambos agentes del estudio.
[a] Dosis de CAZ/AVI según la Tabla 2 + metronidazol 10 mg/kg I.V. cada 8 horas.
[b] 20 mg/kg IV cada 8 horas.

Los patógenos predominantes aislados en el periodo basal fueron *E. coli* (55/69, 79,7%) y *P. aeruginosa* 23/69 (33,3%). Las tasas de respuesta clínica favorable en la visita de TOC por patógeno basal en la población con IDT- micro se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16 Tasas de respuesta clínica favorable en la TOC por patógeno basal, IIAc pediátrica (población con IDT- micro)

	Cantidad (%) de pacientes	
Patógeno	**CAZ-AVI + MTZ[a] n/N (%)**	**Meropenem[b] n/N (%)**
Enterobacteriales	38/42 (90,5)	13/14 (92,9)
E. coli	38/42 (90,5)	12/13 (92,3)
Pseudomonas aeruginosa	12/14 (85,7)	8-9 (90,0)

[a] Dosis de CAZ/AVI según la Tabla 2 + metronidazol 10 mg/kg I.V. cada 8 horas.
[b] 20 mg/kg IV cada 8 horas.

ITUc

Se aleatorizó un total de 95 pacientes pediátricos (≥3 meses) con ITUC (3:1), los cuales recibieron tratamiento con ceftazidima/avibactam (n=67) (las dosis se proporcionan en la tabla 2) o cefepima (n=28), administrado según la información de prescripción local (dosis máxima de 2 g). Luego de un mínimo de 72 horas de tratamiento I.V., se ofrecía la opción de cambiar a un tratamiento oral a los pacientes que presentaban mejoría clínica, definida en el protocolo del estudio. La duración total del tratamiento antibiótico (I.V. más oral) fue de entre 7 y 14 días. Se realizaron evaluaciones en la visita de TOC entre 8 y 15 días después de administrar la última dosis del medicamento del estudio (I.V. u oral).

La mayoría de los pacientes (83,2%) presentaron pielonefritis aguda (55/67, 82,1% ceftazidima-avibactam; 24/28, 85,7% cefepima). La población con IDT-micro incluyó a 77 pacientes aleatorizados (54 con ceftazidima/avibactam, 23 con cefepima) con al menos 1 patógeno gramnegativo típico conocido por causar ITUc y ningún patógeno grampositivo en la orina en el periodo basal. Las tasas de respuesta clínica, microbiológica y clínica y microbiológica combinadas en la visita de TOC en la población con IDT-micro se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17 Tasas de respuesta clínica y microbiológica favorables, Ensayo de ITUc pediátrica, población con IDT-micro

Criterio de valoración del estudio	Ceftazidima/avibactam[a] n/N (%)	Cefepima[b] n/N (%)
Respuesta clínica y microbiológica combinada favorable	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 Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2.
b Administrada según la información de prescripción local, con un máximo de 2 g.
La respuesta clínica favorable se definió como la resolución de todos los signos y síntomas agudos de ITUc o la mejoría en un grado tal que dejó de ser necesario el tratamiento antimicrobiano. La respuesta microbiológica favorable se definió como la erradicación del patógeno basal.

El patógeno basal predominante fue *E. coli* (71/77, 92,2%). Las tasas de respuesta microbiológica favorable por patógeno basal en la TOC en la población con IDT-micro se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18 Tasas de respuesta microbiológica por patógeno basal en la visita de TOC en el ensayo de la ITUc Pediátrico, población con IDT-micro

Patógeno aerobio gramnegativo	Ceftazidima-avibactam[a] n/N (%)	Cefepima[b] n/N (%)
Enterobacteriales	43/54 (79,6)	14/23 (60,9)
Escherichia coli	39/49 (79,6)	13/22 (59,1)

a Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2.
b Administrada según la información de prescripción local, con un máximo de 2 g.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Distribución
La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es baja, de aproximadamente un 10% y un 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en estado de equilibrio de ceftazidima y avibactam fueron similares y estuvieron alrededor de 17 L y 22 L, respectivamente, en adultos sanos después de varias dosis de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam administradas mediante perfusión durante 2 horas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima y avibactam después de la administración de dosis únicas y múltiples de Zavicefta fueron similares a los que se determinaron cuando se administró ceftazidima o avibactam por sí solos. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial (FRE) bronquial de los seres humanos en el mismo grado y con concentraciones de alrededor de un 30% del plasma, y con un perfil de concentración en función del tiempo similar entre el FRE y el plasma.

La exposición plasmática de ceftazidima y avibactam fue similar en pacientes con indicaciones diferentes, IIAc, ITUc y neumonía nosocomial.

La penetración de ceftazidima de la barrera hematoencefálica intacta es baja, lo que da como resultado niveles bajos de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la ausencia de inflamación. Sin embargo, cuando se inflaman las meninges, se alcanzan concentraciones de 4 mg/L a 20 mg/L o más en el LCR. No se ha estudiado de manera clínica la penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica; sin embargo, en conejos con las meninges inflamadas, las exposiciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron de un 43% y de un 38% del ABC plasmática, respectivamente. Para ceftazidima, se pueden lograr concentraciones en exceso de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftazidima/avibactam para patógenos comunes en tejidos como el óseo, corazón, bilis, esputo, humor acuoso y en los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Ceftazidima cruza fácilmente la placenta y se excreta en la leche materna. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el lugar de la infección cutánea, con concentraciones tisulares equivalentes, aproximadamente, a las concentraciones del medicamento libre en el plasma.

Biotransformación
Ceftazidima no se metaboliza. No se observó un metabolismo de avibactam en las preparaciones hepáticas humanas (microsomas y hepatocitos). Avibactam inalterado fue el componente relacionado con el medicamento más importante presente en el plasma y en la orina de seres humanos luego de una dosificación con [^{14}C]-avibactam.

Eliminación
La vida media terminal (t½) tanto de ceftazidima como de avibactam es de alrededor de 2 horas después de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina por filtración glomerular; cerca del 80% al 90% de la dosis se recupera en la orina en un plazo de 24 horas. Avibactam se excreta inalterado en la orina con una depuración renal de aproximadamente 158 mL/min, lo que indica la presencia de una secreción tubular activa además de la filtración glomerular; cerca del 97% de la dosis se recupera en la orina, 95% en el plazo de 12 horas. Menos del 1% de ceftazidima se excreta mediante la bilis y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

Linealidad/Ausencia de linealidad
La farmacocinética tanto de ceftazidima como de avibactam es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (de 0,05 g a 2 g) para una administración intravenosa única. No se observó una acumulación considerable de ceftazidima ni de avibactam luego de múltiples perfusiones intravenosas de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam administrados cada 8 horas por hasta 11 días en adultos sanos con una función renal normal.

Poblaciones Especiales

Pacientes con deterioro renal
La eliminación de ceftazidima y avibactam disminuye en los pacientes con deterioro renal moderado o severo y en los pacientes con enfermedad renal en estado terminal, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis; la dosis se debe reducir en los pacientes con CrCL ≤50 mL/min (consulte la Sección 4.2).

Pacientes con deterioro hepático
El deterioro hepático de leve a moderado no tuvo efectos sobre la farmacocinética de ceftazidima en los individuos que recibieron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre y cuando no se observara deterioro en la función renal. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en los pacientes con deterioro hepático severo. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en los pacientes con cualquier grado de deterioro hepático.

Como ceftazidima y avibactam parecen no experimentar un metabolismo hepático significativo, no se espera que la depuración sistémica de cualquiera de estos medicamentos se altere significativamente por

el deterioro hepático. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam en pacientes con deterioro hepático (consulte la Sección 4.2).

Pacientes de la Tercera Edad
La disminución en la depuración que se observó en los pacientes de la tercera edad se debió principalmente a la disminución en la depuración renal de ceftazidima relacionada con la edad. El promedio de eliminación de la vida media estaba en un rango de 3,5 a 4 horas después de una dosis por inyección en bolo IV de 2 g única o de 7 días cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

Luego de la administración intravenosa única de 0,5 g de avibactam como una perfusión IV de 30 minutos, los pacientes de la tercera edad tenían una vida media terminal de avibactam más lenta, que se puede atribuir a la disminución de la depuración renal relacionada con la edad. No se requieren ajustes de dosis de ceftazidima/avibactam en pacientes de la tercera edad (≥65 años) con CrCL >50 mL/min.

Pacientes pediátricos
La farmacocinética de ceftazidima y avibactam se evaluaron en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 meses y <18 años con infecciones presuntas o confirmadas después de una sola dosis de ceftazidima de 50 mg/kg y avibactam de 12,5 mg/kg en pacientes con un peso <40 kg o Zavicefta (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos) en pacientes con un peso ≥40 kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares entre las cuatro cohortes de edad en el estudio (3 meses a <2 años, 2 a <6 años, 6 a <12 años y 12 a <18 años). Los valores del $ABC_{0\text{-}t}$ y $C_{máx}$ de ceftazidima y avibactam en las dos cohortes de mayor edad (niños con edades comprendidas entre 6 y <18 años), las cuales se sometieron a un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a aquellos observados en los sujetos adultos sanos con función renal normal tratados con Zavicefta 2 g/0,5 g. Los datos de este estudio y de los dos estudios pediátricos de Fase 2 en pacientes con IIAc e ITUc se agruparon con datos de PK de adultos (Fase 1 a Fase 3) para actualizar el modelo PK de la población, el cual se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro del objetivo 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 la dosis para pacientes con deterioro renal, generan valores de exposición sistémica y cumplimiento del objetivo PK/PD similares a los de los adultos que recibieron Zavicefta en la dosis aprobada de 2g/0,5 g administrada durante 2 horas cada 8 horas.

La experiencia con el uso de ceftazidima y avibactam en los grupos pediátricos de 3 meses a <6 meses es limitada. Las pautas posológicas recomendadas se basan en simulaciones realizadas con los modelos PK poblacionales finales. Las simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas dan como resultado exposiciones comparables a otros grupos de edad con un logro de los objetivos PK/PD >90%. Según los datos de los ensayos clínicos pediátricos finalizados, con las pautas posológicas recomendadas, no hubo evidencia de exposición excesiva o insuficiente en los sujetos de 3 meses a <6 meses de edad.

Además, los datos en niños de 3 meses a <2 años con insuficiencia renal (CrCL ≤50 mL/min/1,73 m^2) son muy limitados, y no hay datos sobre insuficiencia renal grave en los ensayos clínicos pediátricos finalizados. Se utilizaron modelos PK poblacionales para ceftazidima y avibactam para realizar simulaciones en pacientes con insuficiencia renal.

Se evaluó la farmacocinética de ceftazidima y avibactam en 45 pacientes pediátricos con edades comprendidas desde el nacimiento a menos de 3 meses de edad con infecciones presuntas o confirmadas después de una dosis única y múltiple de ceftazidima 20 mg/kg y avibactam 5 mg/kg para pacientes con edades comprendidas desde el nacimiento a 28 días (incluidos los neonatos prematuros) o ceftazidima 30 mg/kg y avibactam 7,5 mg/kg para pacientes de 1 mes a menos de 3 meses. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en todas las cohortes etarias. Se utilizaron los

datos de este estudio para actualizar el modelo previo de la población PK y realizar simulaciones para evaluar la obtención del objetivo PK/PD. En los resultados de estas simulaciones se demostró que los regímenes recomendados de dosis para neonatos nacidos a término (EG ≥37 semanas) y pretérmino (EG >26 semanas a <37 semanas) son ceftazidima 20 mg/kg y avibactam 5 mg/kg cada 8 horas mediante una infusión de 2 horas, y para los lactantes de >28 días a <3 meses son ceftazidima 30 mg/kg y avibactam 7,5 mg/kg cada 8 horas mediante una infusión de 2 horas. Los resultados de los valores de las exposiciones sistémicas y obtención del objetivo PK/PD son similares a aquellos en adultos.

Sexo
La farmacocinética de ceftazidima/avibactam fue similar entre hombres y mujeres. No se requiere un ajuste de la dosis con base en el sexo.

Raza
Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam con base en la raza.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Toxicología genética
La prueba de micronúcleos de ratón y la prueba de Ames fueron negativas en cuanto a los efectos mutagénicos de ceftazidima. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En ensayos de genotoxicidad con avibactam, no hubo inducción de mutación genética en las pruebas *in vitro* de mutación inversa bacteriana, ni tampoco hubo indicios de genotoxicidad en una prueba *in vitro* de síntesis de ADN no programada en células hepáticas de ratas ni en una prueba *in vitro* de micronúcleos en células de linfoma de ratón. En linfocitos humanos cultivados, se observaron aumentos de importancia estadística en las aberraciones cromosómicas en una condición de tratamiento único (tiempo de recolección de 44 h, -S9). Debido a que estos hallazgos no se replicaron en un estudio independiente, se considera que los resultados son de importancia biológica limitada. Cuando se administra en su dosis límite de 2 g/kg por vía I.V., avibactam tuvo un resultado negativo en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios sobre la toxicología genética de ceftazidima/avibactam.

Toxicología reproductiva
Se han realizado estudios de reproducción con ceftazidima en ratones y ratas con dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad ni daño al feto. En conejas preñadas a exposiciones de avibactam aproximadamente 8 veces mayores que aquellas observadas en seres humanos con 0,5 g tres veces al día hubo un efecto significativo sobre el consumo maternal de alimentos, un leve efecto sobre el peso fetal y un leve retraso de la osificación de algunos huesos del feto. En las ratas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal ni la fertilidad. Luego de la administración de avibactam durante el embarazo y el período de lactancia de la rata, no se observaron efectos sobre la supervivencia, el crecimiento ni el desarrollo de las crías, sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y los uréteres en menos de un 10% de las crías de rata en las exposiciones maternas mayores que o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos. No se han realizado estudios sobre la toxicología reproductiva de ceftazidima/avibactam.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Carbonato de sodio estéril.

6.2 Incompatibilidades

No se ha establecido la compatibilidad de Zavicefta con otros medicamentos. Zavicefta no debe mezclarse ni añadirse físicamente a soluciones que contengan otros medicamentos, excepto los diluyentes mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de eficacia

Polvo seco:
36 meses cuando se almacena a temperatura no mayor a 30 °C.

Después de la reconstitución:
El vial reconstituido se debe utilizar de inmediato.

Después de la dilución:
Bolsas de perfusión:

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes indicados en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima ≥ 8 mg/mL), la estabilidad química y física en uso se demostró (desde la punción inicial del vial) por hasta 12 horas entre 2 °C y 8 °C, seguido por hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C.

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes indicados en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima ≥ 8 mg/mL a 40 mg/mL), la estabilidad química y física en uso se demostró (desde la punción inicial del vial) por hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder lo indicado anteriormente.

Jeringas de perfusión:

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes indicados en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima ≥ 8 mg/mL a 40 mg/mL), la estabilidad química y física en uso se demostró (desde la punción inicial del vial) por hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y no pueden exceder las 4 horas, almacenado a no más de 25°C.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a temperatura no mayor a 30 °C.
Almacene en el empaque original, para protegerlo de la luz.
Para ver las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, consulte la Sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene vial de vidrio tipo I, rotulado, con tapón caucho de bromobutilo con recubrimiento de polímero fluorado de color gris y tapa de aluminio con sello plástico. Incluye folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyección La solución reconstituida debe usarse para preparar la solución para perfusión final dentro de los 30 minutos posteriores a la punción inicial del vial. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) es un producto combinado; cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam en una proporción 4:1 fija. Las recomendaciones de dosificación se basan solamente en el componente de ceftazidima.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de perfusión de tamaño adecuado o en una jeringa de perfusión.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas antes de su administración.

Cada vial 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 pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

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

1. Prepare la **solución reconstituida (167,3 mg/mL** de ceftazidima):

a) Inserte la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte 10 mL de agua estéril para inyección.

b) Retire la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente.

c) Inserte una aguja de alivio de gas a través del cierre del vial 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 perfusión (la concentración final debe ser de **8 a 40 mg/mL** de ceftazidima):

a) Bolsa de perfusión: Diluya más la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado de forma apropiada de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (al 5%) o solución de Ringer lactato.
b) Jeringa de perfusión: Diluya más la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado adecuadamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%)) a una jeringa para perfusión.

Consulte la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19 Preparación de Zavicefta para dosis adultos y pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o JERINGA DE PERFUSIÓN

Dosis de Zavicefta (ceftazidima)[1]	**Volumen para extraer del vial reconstituido**	**Volumen final después de la dilución en bolsa de perfusión[2]**	**Volumen final en jeringa de perfusión[3]**
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 perfusión y la concentración final preferida (debe ser 8-40 mg/mL de ceftazidima)	El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la jeringa de perfusión y la concentración final preferida (debe ser 8-40 mg/mL de ceftazidima)

[1] Basado unicamente en el componente ceftazidima.
[2] Diluir hasta una concentración final de ceftazidima de 8 mg/mL para una estabilidad de uso de hasta 12 horas entre 2 °C y 8 °C, seguida de hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C (es decir, diluir una dosis de 2 g de ceftazidima en 250 mL, una dosis de 1 g de ceftazidima en 125 mL, una 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 de uso de hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C.
[3] Diluir a la concentración final de ceftazidima ⩾8 mg/mL a 40 mg/mL para su estabilidad en uso por hasta 4 horas, almacenado a no más de 25°C.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS v14.0

Para más información, se puede contactar con:
Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 800392348