



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Zavicefta 2 g/0,5 g

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavicefta está indicada en adultos, infantes (desde los 3 meses en adelante), niños y adolescentes para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc), en combinación con metronidazol
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)
- Infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas

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

4.2 Posología y método de administración

Posología en Adultos con Depuración de Creatinina (CrCL >50 mL/min)

La dosis recomendada de Zavicefta en adultos es de 1 vial con 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas, cada 8 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 condición

Indicación	Duración del Tratamiento
Infeción intrabdominal complicada (IIAc) ^{a,b}	5-14 días
Infeción complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo 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, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAH/NAV) ^b	7-14 días
Bacteriemia asociada o sospechosa de estar asociada con las infecciones anteriores	La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de infección.
Infeciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas ^{a,b}	Guiado por la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

a. Para ser usado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

b. Para ser usado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso.

c. La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la evolución clínica, pero normalmente es 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(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m²

La dosis recomendada de Zavicefta en pacientes pediátricos (de 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, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 mL/min/1,73 m²*

Tipo de Infección	Grupo Etario	Dosis de ceftazidima/avibactam ^e	Frecuencia	Tiempo de Infusión	Duración del Tratamiento
IIAc ^{a,b}					
O	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 incluyendo pielonefritis ^b					ITUc ^c : 5-14 días
O					NAH/NAV ^b : 7-14 días
NAH/NAV ^b					
O					OTL: Guiado por la gravedad de la infección, el(s) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente ^d
Infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (OTL) ^{a,b}	3 meses a <6 meses	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

a. Para ser usado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

b. Para ser usado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso.

c. La duración del tratamiento incluye el tratamiento intravenoso más 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 (ver sección 6.6).

* 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 dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Los ajustes de dosis para Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) estimada de ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 3 a continuación. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis está en el contexto de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam debe seguir el documento local/directrices locales 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 pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

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

Grupo Etario	CrCL (mL/min) ^a Estimado	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 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	
	6-15		Cada 24 horas	
	ERET incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

Abreviatura= ERET: Enfermedad renal en etapa terminal

a. CrCL calculado con 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 basan en modelos PK.

c. Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta debe administrarse después de la hemodiálisis el día en que esta se realice.

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 (ver sección 6.6).

Posología en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

Tabla 4 Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL¹ estimado ≤ 50 mL/min/1,73 m²

Grupo Etario	CrCL Estimado (mL/min/1,73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ^{2,3}	Frecuencia	Tiempo de Infusión
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	2 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 5.2).

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 (ver sección 6.6).

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

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimada ya que, en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta debe ser administrada después de la hemodiálisis el día en que esta se realice.

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 5.2). Se recomienda un control clínico estrecho 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 4.4).

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

Método de administración

En adultos, Zavicefta se administra por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado (ver sección 6.6). En pacientes pediátricos, el volumen de la infusión puede ajustarse (ver sección 6.6).

Constitución y compatibilidad

Para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a antibacterianos de la clase cefalosporina.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos β -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés), reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por sus siglas en inglés), las cuales pueden ser potencialmente mortales o mortales en pacientes que reciben tratamiento con ceftazidima (ver sección 4.8). Si ocurre una reacción cutánea grave, Zavicefta se debe interrumpir y se debe iniciar la terapia apropiada.

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 el tratamiento de pacientes con infecciones aerobias gramnegativas (ver sección 5.1 para las especies contra las que se ha observado evidencia de eficacia clínica) donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser sólo después de consultar con un médico con experiencia adecuada en el manejo de enfermedades infecciosas.

El uso de ceftazidima-avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de farmacocinética/farmacodinamia: no se han realizado estudios clínicos.

No se 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 extrae de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima en monoterapia (ver sección 5.2).

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La colitis asociada con agentes antibacterianos y la colitis pseudomembranosa se han reportado con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo el ceftazidima-avibactam, y pueden variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Zavicefta (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Pacientes con insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados estrechamente tanto para seguridad como para eficacia. Ocasionalmente se ha notificado secuela neurológica, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis de ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

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

Microorganismos no susceptibles

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

Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de pícrato alcalino para creatinina.

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

El uso de cefalosporinas puede causar el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras la seroconversión del DAGT en pacientes tratados con Zavicefta fue frecuente en los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva durante el tratamiento (ver sección 4.8). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con Zavicefta. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zavicefta.

Dieta controlada en sodio

Para los pacientes que están bajo una dieta controlada en 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. Este valor corresponde a la combinación del sodio del avibactam sódico y del excipiente carbonato sódico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concurrente 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 4.4).

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

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

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

4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad

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 a exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Después

de administrar avibactam durante el embarazo y la lactancia en ratas 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 5.3).

La 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 en leche humana de ceftazidima-avibactam. La ceftazidima se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en leche humana. Las mujeres que están en periodo de lactancia deben ser tratadas con ceftazidima-avibactam sólo si está claramente indicado. Se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

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 perjudiciales con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, pueden ocurrir efectos indeseables (por ejemplo, mareos), lo que puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Efectos indeseables

En siete ensayos clínicos fase 2 y fase 3, 2.024 adultos fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas al medicamento más comunes ocurridas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta fueron: prueba directa de Coombs positiva, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se han reportado con ceftazidima en monoterapia y/o identificadas durante todos los ensayos clínicos fase 2 y 3 de Zavicefta (N=2.024).

Tabla 5 RAM por SOC y Categoría de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden de Gravedad Médica Decreciente o Importancia Clínica Dentro de Cada Categoría de Frecuencia y SOC

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$	Muy rara $<1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis pseudomembranosa Colitis por <i>Clostridium difficile</i>			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba directa de Coombs positiva ⁺	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis			Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica Síndrome de Kounis ⁺⁺
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia			
Trastornos gastrointestinales		Vómito Náuseas Diarrea	Disgeusia			

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy rara <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		Dolor abdominal				
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Gamma-glutamiltransferasa elevada Lactato deshidrogenasa en sangre elevada				Ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Urticaria Prurito Erupción maculopapular				Necrólisis epidérmica tóxica ⁺ Angioedema Síndrome de Stevens-Johnson ⁺ Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) ⁺ Pustulosis exantemática generalizada

Clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy rara <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
						aguda (AGEP) + Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios			Lesión renal aguda Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre		Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el sitio de infusión Flebitis en el sitio de infusión Pirexia				

+ Ver sección 4.4.

++ Síndrome coronario agudo asociado con una reacción alérgica.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes con IIAC (de 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUC (de 3 meses a menos de 18 años) 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.

4.9 Sobredosis

La sobredosis de ceftazidima-avibactam es poco probable, aunque una sobredosis potencialmente podría ocurrir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, y en la enfermedad renal terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones 4.4 y 5.2). 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular de peptidoglicano bacteriano tras su unión a las proteínas de unión a penicilina (PBPs, 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 importantes gramnegativas y grampositivas *in vitro*. Avibactam es un inhibidor no β -lactámico de β -lactamasa, que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe 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 la carbapenemasa OXA-48 de la 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

La ceftazidima-avibactam no es activo contra bacterias que producen metalo- β -lactamasas. Los mecanismos de resistencia bacteriana que potencialmente podrían afectar ceftazidima-avibactam incluyen PBPs mutantes o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa de cualquier compuesto, una salida activa de cualquiera de los compuestos, enzimas β -lactamasa 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 susceptibilidad

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

La susceptibilidad a la 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 enfermedades infecciosas locales y directrices de microbiología clínica.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de la ceftazidima-avibactam contra patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo de la concentración libre del medicamento por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima-avibactam durante el intervalo de dosis (% $fT > \text{MIC}$ 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, que figuran en cada indicación, que fueron susceptibles a ceftazidima-avibactam *in vitro*.

Infecciones intraabdominales complicadas

Microorganismos gramnegativos

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

Infecciones complicadas del tracto urinario

Microorganismos gramnegativos

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

Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica

Microorganismos gramnegativos

- *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 la ceftazidima-avibactam en ausencia de los mecanismos de resistencia adquiridos.

Microorganismos gramnegativos

- *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 grampositivas clínicamente importantes incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés).

Infecciones intraabdominales complicadas

Un total de 1.058 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 aleatorizados 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) versus meropenem (1 g) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población por 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 en 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 en 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 objetivo primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC, por sus siglas en inglés) en las poblaciones coprimarias de CE y los pacientes MITT se presenta en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 Tasa de Curación Clínica en la TOC (Conjunto de análisis MITT y CE RECLAIM)

Conjunto de análisis Respuesta	CAZ-AVI + MTZ (N=520)	Meropenem (N=523)	Número (%) de pacientes Diferencia (%) IC del 95%
MITT			
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)

Las tasas de curación clínica en el TOC por patógenos en la población por intención de tratar modificada de manera microbiológica (mMITT, por sus siglas en inglés) para aerobios gramnegativos se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7 Tasa de Curación Clínica en la TOC por Patógeno Gramnegativo Basal (Frecuencia Combinada de ≥ 10) (Conjunto de Análisis RECLAIM mMITT)

Patógeno	Número de pacientes					
	CAZ-AVI + MTZ (N=413)		N	Meropenem (N=410)		
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas		Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Enterobacteriales</i>	81,4	272	334	86,4	305	353
Complejo	77,8	14	18	75,0	9	12
<i>Citrobacter freundii</i>						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	80,0	4	5	100	5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	84,6	11	13	84,2	16	19
<i>Escherichia coli</i>	80,4	218	271	87,0	248	285
<i>Klebsiella oxytoca</i>	77,8	14	18	80,0	12	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78,4	40	51	75,5	37	49
<i>Proteus mirabilis</i>	62,5	5	8	77,8	7	9
<i>Gramnegativos distinto de Enterobacteriales</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85,7	30	35	94,4	34	36

Otros 432 adultos con IIAC fueron aleatorizados 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 objetivo primario de eficacia de la respuesta clínica en la visita de TOC estaba únicamente en la población CE (ver Tabla 8 a continuación).

Tabla 8 Tasas de Curación Clínica en la TOC (Conjunto de análisis RECLAIM 3 CE en la TOC)

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

Las tasas de curación clínica en TOC por patógeno en la población por intención a tratar microbiológicamente modificada (mMITT) para aerobios gramnegativos se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9 Tasas de Curación Clínica en la TOC por Patógeno Basal Común Gramnegativo (Frecuencia Combinada de ≥ 7) (Conjunto de Análisis RECLAIM 3 mMITT)

Patógeno	Número de pacientes			n	
	CAZ-AVI + MTZ (N=143)	Meropenem (N=152)			
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas
<i>Enterobacteriales</i>	80,9	93	115	92,7	115
<i>Complejo</i>	62,5	5	8	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>					
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	5	5	66,7	2
<i>Escherichia coli</i>	83,3	70	84	94,4	84
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100	5	5	100	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	82,1	23	28	88,6	31
<i>Proteus mirabilis</i>	66,7	2	3	100	5
<i>Gramnegativos distintos de Enterobacteriales</i>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	82,4	14	17	85,0	17
					20

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 TOC 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 complicadas del tracto urinario

Un total de 1.020 adultos con infección complicada del tracto urinario documentada (ITUc) (737 con pielonefritis aguda y 283 con ITUc sin pielonefritis aguda) fueron aleatorizados 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 días si existía bacteriemia). La población mMITT incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de ITUc, recibió al menos 1 dosis de tratamiento en estudio y tenía un urocultivo previo al tratamiento que calificaba para el estudio con 10^5 UFC/mL de un patógeno gramnegativo y no más de 2 especies de microorganismos. Se excluyó a cualquier paciente con un patógeno grampositivo, o una especie bacteriana que no se esperaba que respondiera a ambos fármacos en estudio.

El objetivo primario de eficacia fue la respuesta microbiológica por paciente en la visita TOC en el conjunto de análisis mMITT.

Tabla 10 Tasa de Respuesta Microbiológica Favorable por Paciente en TOC (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 TOC por patógeno en la población de mMITT se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11 Tasa de Respuesta Microbiológica Favorable por Patógeno en la TOC por Patógeno Basal Común (Frecuencia Combinada de ≥ 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>Enterobacteriales</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>Gramnegativos distintos de Enterobacteriales</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66,7	12	18	75,0	15	20

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 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

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 por tratar clínicamente modificada (cMITT) incluyó pacientes que cumplieron con los criterios mínimos de enfermedad, recibieron al menos 1 dosis del tratamiento en estudio y que habían obtenido adecuadamente cultivos respiratorios o hemocultivos al inicio del estudio que demostraran patógenos gramnegativos excluyendo pacientes con infecciones monomicrobianas

gramnegativas con especies de las que no se esperaba que respondieran a ambos fármacos en estudio (por ejemplo, especies de *Acinetobacter* o especies de *Stenotrophomonas*). El cMITT también incluyó pacientes en los que no se identificaron patógenos etiológicos a partir de cultivos respiratorios o hemocultivos al inicio del estudio. El CE en el conjunto de análisis TOC fue el subconjunto clínicamente evaluable del cMITT.

El objetivo primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de TOC en las poblaciones coprimarias de cMITT y CE en TOC. Ver Tabla 12 a continuación.

Tabla 12 Tasas de Curación Clínica en TOC (Conjuntos de Análisis REPROVE cMITT y CE en la TOC)

Conjunto 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)
CE en TOC		(N=257)	(N=270)	
	Curación clínica	199 (77,4)	211 (78,1)	-0,7 (-7,86; 6,39)

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

La tasa de curación clínica y la tasa de respuesta microbiológica favorable en la TOC por patógeno en mMITT para aerobios gramnegativos se muestra en las Tablas 13 y 14.

Tabla 13 Tasa de Curación Clínica en TOC por Patógeno Basal Común Gramnegativo (Frecuencia Combinada de ≥ 10) (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>Enterobacteriales</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>Gramnegativos distintos de Enterobacteriales</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 14 Respuesta Microbiológica por Patógeno en la TOC por Patógeno Basal Común Gramnegativo (Frecuencia Combinada de ≥ 10) (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>Enterobacteriales</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>Gramnegativos distintos de Enterobacteriales</i>						
<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 con bacteriemia basal, se observó curación clínica en la 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

La ceftazidima-avibactam se ha evaluado en pacientes pediátricos de 3 meses a <18 años en dos estudios clínicos de fase 2, simple ciego, aleatorizados, comparativos, uno en pacientes con IIAC y otro en pacientes con ITUc (dosis proporcionadas en la Tabla 2). Los pacientes de ≥3 meses a <1 año debían 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 el documento local del producto; dosis sugerida: 10 mg/kg cada 8 horas, administrada IV durante 20-30 minutos). El objetivo primario de cada estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima-avibactam (+/- metronidazol). Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia; la eficacia fue un objetivo descriptivo en ambos estudios.

IIAC

Un total de 83 pacientes pediátricos con IIAC fueron aleatorizados (3:1) y recibieron tratamiento ya sea con ceftazidima-avibactam más metronidazol (n = 61) (dosis proporcionadas en la Tabla 2), o meropenem (n = 22), 20 mg/kg. IV cada 8 horas. Después de un mínimo de 72 horas de tratamiento intravenoso, hubo un cambio opcional a la terapia oral para los pacientes que tuvieron una mejoría clínica, como se define en el protocolo del estudio. La duración total de la terapia con antibiótico (intravenosa más oral) fue de entre 7 y 15 días. Las evaluaciones de la TOC se realizaron de 8 a 15 días después de la última dosis del fármaco en estudio (IV u oral).

La mayoría de los pacientes (87%) presentaban perforación apendicular o absceso periapendicular (52/61, 85,2% en el grupo de ceftazidima-avibactam más metronidazol; 20/22, 90,9% en el grupo de meropenem). La población de CE incluyó a pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de IIAC y recibieron una duración mínima del medicamento en estudio por vía intravenosa, y excluyó a los pacientes que tuvieron una respuesta clínica indeterminada

y/o una desviación importante del protocolo que afectaba la evaluación de la eficacia. La población por intención de tratar microbiológica (micro-ITT) incluyó 69 pacientes (50 el grupo de ceftazidima-avibactam más metronidazol, 19 el grupo de meropenem) que tenían al menos un patógeno intraabdominal basal. Las tasas de respuesta clínica favorables en la TOC se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15 Tasas de respuesta clínica favorables en TOC

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 (para el cual el recuento está indicado por n) se definió como curación clínica, curación clínica sostenida o mejoría clínica, de modo que no se requirió terapia antimicrobiana adicional. CE = clínicamente evaluable.

ITT = intención de tratar; el conjunto de análisis ITT incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados al tratamiento.

ME = análisis microbiológicamente evaluable; el conjunto de análisis de ME incluyó pacientes aleatorizados con IIAC confirmada que recibieron una duración mínima del medicamento en estudio, tuvieron una respuesta microbiológica distinta a indeterminada, no tuvieron desviaciones del protocolo que afectarían la evaluación de la eficacia y tenían un patógeno bacteriano típicamente de IIAC susceptible a ambos agentes en estudio.

a. Dosis de CAZ-AVI según la Tabla 2 + metronidazol 10 mg/kg IV cada 8 horas.

b. 20 mg/kg IV cada 8 horas.

Los patógenos predominantes aislados al inicio del estudio fueron *E. coli* (55/69; 79,7%) y *P. aeruginosa* 23/69 (33,3%). Las tasas de respuesta clínica favorables en TOC por patógeno basal en la población micro-ITT se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16 Tasas de Respuesta Clínica Favorables en TOC por Patógeno Basal, IIAC Pediátrico (Población micro-ITT)

Patógeno	Número (%) de pacientes	
	CAZ-AVI + MTZ ^a n/N (%)	Meropenem ^b n/N (%)
<i>Enterobacteriales</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. Dosis de CAZ-AVI según la Tabla 2 + metronidazol 10 mg/kg IV cada 8 horas.

b. 20 mg/kg IV cada 8 horas.

ITUc

Un total de 95 pacientes pediátricos con ITUc fueron aleatorizados (3:1) y recibieron tratamiento con ceftazidima-avibactam ($n = 67$) (dosis proporcionadas en la Tabla 2), o cefepima ($n = 28$), dosificado según la información de prescripción local (dosis máxima 2 g). Después de un mínimo de 72 horas de tratamiento intravenoso, hubo un cambio opcional a la terapia oral para los pacientes que tuvieron una mejoría clínica, como se define en el protocolo del estudio. La duración total de la terapia con antibióticos (IV más oral) fue entre 7 y 14 días. Las evaluaciones de TOC se realizaron de 8 a 15 días después de la última dosis del fármaco en estudio (IV u oral).

La mayoría de los pacientes (83,2%) tenían pielonefritis aguda (55/67, 82,1% el grupo de ceftazidima-avibactam; 24/28, 85,7% el grupo de cefepima). La población de micro-ITT incluyó 77 pacientes aleatorizados (54 con ceftazidima-avibactam, 23 con cefepima) que tenían al menos 1 patógeno típico gramnegativo conocido por causar ITUc y ningún patógeno grampositivo en la orina al inicio del estudio. En la Tabla 17 se presentan las tasas de respuesta clínica, microbiológica y clínica y microbiológica combinadas favorables en TOC en la población micro-ITT.

Tabla 17 Tasas de Respuesta Clínica y Microbiológica Favorables, Ensayo ITUc Pediátrico, 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. Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2

b. Dosificado 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 la ITUc o una mejoría hasta el punto de que no se requirió más 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 favorables por patógeno basal en TOC en la población micro-ITT se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18 Tasas de Respuesta Microbiológica por Patógeno Basal en TOC en el Ensayo Pediátrico ITUc, Población micro-ITT

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

a. Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2

b. Dosificado según la información de prescripción local, con un máximo de 2 g

5.2 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 de distribución en estado estacionario 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 Zavicefta fueron similares a los determinados cuando ceftazidima o avibactam se administraron en monoterapia. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial (ELF, por sus siglas en inglés) bronquial humano en el mismo grado con concentraciones de alrededor de 30% del plasma y un perfil de tiempo de concentración similar entre ELF y plasma.

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

La penetración de ceftazidima en la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que resulta en bajos niveles de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en ausencia de inflamación. Sin embargo, las concentraciones de 4 a 20 mg/L o más se alcanzan 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% del ABC en plasma, respectivamente. Para la ceftazidima, las concentraciones en exceso de la MIC de ceftazidima-avibactam para los patógenos comunes se pueden alcanzar en los tejidos tales como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso, sinovial, pleural y los fluidos peritoneales. La ceftazidima atraviesa la placenta con facilidad, y se excreta en la leche materna. El avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el sitio de infecciones de la piel, con concentraciones tisulares aproximadamente iguales a las concentraciones en plasma libres de fármaco.

Biotransformación

La ceftazidima no se metaboliza. No se observó ningún metabolismo de avibactam en preparaciones de hígado humano (microsomas y hepatocitos). El avibactam inalterado fue el componente principal relacionado con el medicamento en el plasma y orina humanos tras la administración de [¹⁴C]-avibactam.

Eliminación

La vida media terminal ($t_{1/2}$) tanto de ceftazidima como de avibactam es de aproximadamente 2 horas después de la administración por vía IV. La ceftazidima se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular; aproximadamente un 80 - 90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las siguientes 24 h. Avibactam se excreta sin cambios en la orina con una depuración renal de aproximadamente 158 mL/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular; aproximadamente el 97% de la dosis se recupera en la orina, 95% en un periodo 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 administradas cada 8 horas hasta por 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación de ceftazidima y avibactam disminuye en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y enfermedad renal en etapa terminal que incluye pacientes sometidos a hemodiálisis; la dosis debe reducirse en pacientes con CrCL de ≤ 50 mL/min (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática de leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en los individuos a los que se administraron 2 g por vía IV cada 8 horas durante 5 días, siempre que no se haya alterado la función renal. 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 4.2).

Pacientes de edad avanzada

La depuración reducida observada en pacientes de edad avanzada se debió principalmente a la disminución relacionada con la edad en la depuración renal de ceftazidima. La vida media de eliminación promedio varió de 3,5 a 4 horas después de 1 o 7 días repetidos cada 12 horas de dosificación de 2 g de inyecciones en bolo por vía IV en pacientes de edad avanzada de 80 años o más.

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 en la depuración renal relacionada con la edad. No es necesario ajustar la dosis de ceftazidima-avibactam en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) con CrCL > 50 mL/min.

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de ceftazidima y avibactam en pacientes pediátricos de 3 meses a < 18 años con infecciones sospechadas o confirmadas después de una dosis única de ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg para pacientes que pesan < 40 kg o Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos) para pacientes con un peso ≥ 40 kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en las cuatro cohortes de edad del estudio (3 meses a < 2 años, 2 a < 6 años, 6 a < 12 años y 12 a < 18 años). Los valores de ceftazidima y avibactam ABC_{0-t} y C_{máx} en las dos cohortes mayores (niños de 6 a < 18 años), que tenían un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a los observados en sujetos adultos sanos con función renal normal que recibieron Zavicefta 2 g/0,5 g. Los datos de este estudio y los dos estudios pediátricos de fase 2 en pacientes con IIAC e ITUC se combinaron con datos de farmacocinética de adultos (de fase 1 a fase 3) para actualizar el modelo de farmacocinética de la población, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro de los objetivos de farmacocinética/farmacodinamia. 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 valores de exposición sistémica y valores de logro de los objetivos de farmacocinética/farmacodinamia que son similares a los de adultos en la dosis aprobada de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrada durante 2 horas, cada 8 horas.

La experiencia con el uso de ceftazidima y avibactam en los grupos pediátricos de 3 meses a < 6 meses es limitada. Los regímenes de dosis recomendados se basan en simulaciones realizadas con los modelos PK poblacionales finales. Las simulaciones demostraron que los regímenes de dosis recomendados 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 los regímenes de dosis recomendados, no hubo evidencia de exposición excesiva o insuficiente en los sujetos de 3 meses a < 6 meses de edad.

Además, los datos en pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 años con insuficiencia renal (CrCL ≤ 50 mL/min/1,73 m²) 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.

Género

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

Raza

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

5.3 Información de seguridad preclínica

Toxicología genética

Para la ceftazidima una prueba de micronúcleo de ratón y una prueba de Ames fueron negativas para efectos mutagénicos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En ensayos 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 hepáticas 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 hasta 2 g/kg por vía IV, avibactam fue negativo en una rata en una valoración de micronúcleos *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de toxicología genética en ceftazidima-avibactam.

Toxicología reproductiva

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

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio.

6.2 Incompatibilidades

La compatibilidad de Zavicefta con otros medicamentos no ha sido establecida. Zavicefta no debe mezclarse o añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

Polvo seco:

No utilizar después de la fecha indicada en el empaque.

Después de la reconstitución:

El vial reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Después de la dilución:

Si la solución intravenosa se prepara con diluyentes que figuran en la sección 6.6 (ceftazidima a una concentración de 8 mg/mL), la estabilidad química y física en uso se ha demostrado (a partir de la punción inicial) hasta por 12 horas almacenado a una temperatura de 2-8°C, seguido de hasta 4 horas a no más de 25°C.

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes enumerados en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima >8 mg/mL a 40 mg/mL), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 4 horas a no más de 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe ser utilizado inmediatamente, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tomado lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben exceder las condiciones anteriores.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C.

Consérvese en su empaque original para protección de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación comercial:

Caja x 10 viales contenido polvo para concentrado + inserto.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otro manejo

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

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) es un producto combinado; cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam en una proporción fija 4:1. Las recomendaciones de dosis están basadas en la cantidad de ceftazidima únicamente.

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

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

Cada vial es para un solo uso.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE INFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para infusión con una concentración final de 8-40 mg/mL de ceftazidima. Todos los cálculos deben ser completados previo al inicio de estos pasos.

1. Prepare la **solución reconstituida (167,3 mg/mL de ceftazidima):**
 - a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyecte 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
 - b) Retire la aguja y agite el vial hasta obtener una solución transparente.
 - c) Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del vial **después** de que el producto se haya disuelto para liberar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).
2. Prepare la **solución final** para infusión (la concentración final debe ser de **8 a 40 mg/mL** de ceftazidima):
 - a) Bolsa de infusión: Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida a una bolsa de infusión que contenga alguna de las siguientes soluciones: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%) o solución de Ringer Lactato.

Consulte la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19 Preparación de Zavicefta para dosis en adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE INFUSIÓN

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

¹ Basada únicamente en el componente ceftazidima.

² Diluya hasta la concentración final de ceftazidima de 8 mg/mL para una estabilidad en uso de hasta 12 horas almacenado a una temperatura de 2-8 °C, seguido de hasta 4 horas a no más de 25°C (es decir, diluya 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 en uso durante un periodo de hasta 4 horas a no más de 25°C.

Fabricado, envasado y acondicionado por: ACS DOBFAR S.P.A., Verona, Italia

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv14.0_26Nov2024_v1