1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavicefta 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene pentahidrato de ceftazidima equivalente a 2 g de ceftazidima y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.

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

Excipiente con efecto conocido:

Zavicefta contiene aproximadamente 146 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo blanco a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Infección intraabdominal complicada (IIAc)
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)

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

Zavicefta está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes adultos y pacientes pediátricos desde el nacimiento con opciones terapéuticas limitadas (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda el uso de Zavicefta para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes adultos y pediátricos desde el nacimiento con opciones terapéuticas limitadas solo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas (ver sección 4.4).

Posología

Pauta posológica en adultos con aclaramiento de creatinina (CrCL) > 50 ml/min

La Tabla 1 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para adultos con aclaramiento de creatinina estimado (CrCL) > 50 ml/min (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tabla 1: dosis recomendada para adultos con CrCL estimado > 50 ml/min[1]

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

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

Pauta posológica en pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m^2

La Tabla 2 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina estimado (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m^2 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tabla 2: dosis recomendada para pacientes pediátricos a partir de los 3 meses de edad con CrCL estimado[1] > 50 ml/min/1,73 m^2

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

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

[2] Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaerobios que puedan contribuir al proceso infeccioso.

[3] Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos grampositivos cuando estos sean conocidos o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso.

[4] La duración total del tratamiento que se muestra puede incluir Zavicefta intravenoso seguido de una terapia oral adecuada.

[5] La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada.

[6] La experiencia con el uso de Zavicefta en pacientes pediátricos de 3 meses a < 6 meses es limitada (ver sección 5.2).

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

[8] Los pacientes pediátricos estudiados de 3 a 12 meses de edad eran nacidos a término (≥ 37 semanas de gestación).

Tabla 3: dosis recomendada para pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad[9]

<table>
<tr><th>Tipo de infección</th><th colspan="2">Grupo de edad</th><th>Dosis de ceftazidima /avibactam 5</th><th>Frecuencia</th><th>Tiempo de perfusión</th><th>Duración del tratamiento</th></tr>
<tr><td rowspan="5">IIAc[1,2]
o
ITUc, incluyendo pielonefritis[2]
o
NAH/NAV[2]
o
Infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas[1,2]</td><td rowspan="2">Neonatos a término y lactantes</td><td>> 28 días a< 3 meses</td><td>30 mg/kg /7,5 mg/kg</td><td rowspan="4">Cada 8 horas</td><td rowspan="5">2 horas</td><td rowspan="5">IIAc: 5-14 días
ITUc[3]: 5-14 días
NAH/NAV: 7-14 días
Opciones terapéuticas limitadas: a determinar según la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente[4]</td></tr>
<tr><td>Nacimiento a ≤ 28 días</td><td>20 mg/kg /5 mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Neonatos prematuros y lactantes</td><td>> 44 semanas a < 53 semanas de EPM[7]</td><td>30 mg/kg /7,5 mg/kg</td></tr>
<tr><td>31 a ≤ 44 semanas de EPM[7,8]</td><td>20 mg/kg/ 5 mg/kg</td></tr>
<tr><td>26 a ≤ 31 semanas de EPM[7,8]</td><td>20 mg/kg/ 5 mg/kg</td><td>Cada 12 horas</td></tr>
</table>

[1] Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaerobios que puedan contribuir al proceso infeccioso.
[2] Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos grampositivos cuando estos sean conocidos o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso.
[3] La duración total del tratamiento que se muestra puede incluir Zavicefta intravenoso seguido de terapia oral adecuada.
[4] La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada.
[5] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.6).
[6] El nacimiento prematuro se define como < 37 semanas de gestación.
[7] Edad posmenstrual.
[8] Las recomendaciones de dosis para pacientes de 26 a ≤ 31 semanas de EPM se basan exclusivamente en los modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).
[9] Pacientes con concentraciones de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad o por debajo para su edad.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
La Tabla 4 muestra los ajustes de la dosis recomendada en adultos con CrCL estimado ≤ 50 ml/min (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pauta posológica en adultos con CrCL ≤ 50 ml/min

Tabla 4 dosis recomendada para adultos con CrCL estimado[1] ≤ 50 ml/min

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

[1] CrCL estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault.
[2] Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).
[3] Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver las secciones 4.9 y 5.2). La dosificación de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.
[4] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.6).

La Tabla 5 y la Tabla 6 muestran los ajustes de la dosis recomendada en pacientes pediátricos con CrCL estimado ≤ 50 ml/min/1,73 m^2 según los diferentes grupos de edad (ver las secciones 4.4 y 5.2).

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

Tabla 5: dosis recomendada para pacientes pediátricos de 2 años a < 18 años de edad con CrCL estimado[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m^2

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

[1] CrCL estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.
[2] Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).
[3] Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver las secciones 4.9 y 5.2). La dosificación de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

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

Pauta posológica en pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 años de edad con CrCL ≤ 50 ml/min/1,73 m²

Tabla 6: dosis recomendada para pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 años de edad con CrCL estimado[1] ≤ 50 ml/min/1,73 m²

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

[1] Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.
[2] Las recomendaciones de dosis según modelado farmacocinético (ver sección 5.2).
[3] Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente ceftazidima (ver sección 6.6).
[4] Los pacientes pediátricos estudiados de 3 a 12 meses de edad eran niños nacidos a término (≥ 37 semanas de gestación).

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica a pacientes pediátricos de 3 meses de edad hasta los < 2 años de edad con un CrCL < 16 ml/min/1,73 m².

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica a pacientes pediátricos desde el nacimiento a 3 meses de edad con signos de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Zavicefta se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión adecuado (ver sección 6.6).

Para consultar 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 a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.

Hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zavicefta y tomar medidas de emergencia adecuadas.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmos coronarios alérgicos agudos que pueden resultar en infarto de miocardio, ver sección 4.8).

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

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Con ceftazidima/avibactam se ha notificado diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Zavicefta (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de tratamiento específico para *Clostridioides difficile.* No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver sección 4.2). 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.

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

Nefrotoxicidad

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

Seroconversión del test de antiglobulina directa (Prueba de Coombs o DAGT) y riesgo potencial de anemia hemolítica

El uso de ceftazidima/avibactam puede causar el desarrollo de un test de antiglobulina directo (DAGT, o test de Coombs) positivo que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos (ver sección 4.8). Mientras la seroconversión del DAGT en pacientes tratados con Zavicefta fue muy frecuente en los estudios clínicos (el rango estimado de seroconversión a través de estudios de Fase 3 fue del 3,2% al 20,8% en pacientes con un test de Coombs negativo al inicio del estudio y en al menos una prueba de seguimiento), no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva durante el tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con Zavicefta. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zavicefta.

Limitaciones de los datos clínicos

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

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

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

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

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

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas
El uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a patógenos aerobios rgamnegativos con opciones terapéuticas limitadas se basa en la experiencia con ceftazidima sola y en el análisis de la extrapolación farmacocinética-farmacodinámica para ceftazidima/avibactam (ver sección 5.1).

Espectro de actividad de ceftazidima/avibactam

Ceftazidima tiene poca o ninguna actividad frente a la mayoría de los microorganismos Grampositivos y anaerobios (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se deben utilizar agentes

antibacterianos adicionales cuando se sepa o se sospeche que estos patógenos pueden contribuir al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan ceftazidima, incluyendo β-lactamasas de la clase A de Ambler y β -lactamasas de clase C. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D (ver sección 5.1).

Microorganismos no-sensibles

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

Interferencias con pruebas de laboratorio

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

Dietas pobres en sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 146 mg de sodio por vial equivalente al 7,3% de la máxima ingesta diaria recomendada (IDR) de 2 g de sodio por la OMS para un adulto.

La dosis diaria máxima de este medicamento es equivalente al 22% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. Se considera que Zavicefta tiene un contenido elevado en sodio.

Esto se debe tener en cuenta cuando se administre Zavicefta a pacientes con dietas pobres en sodio.

Zavicefta puede ser diluido con soluciones que contienen sodio (ver sección 6.6) y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

Población pediátrica

Existe un riesgo potencial de sobredosis, especialmente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 12 meses de edad. Se debe tener cuidado al calcular el volumen de administración de la dosis (ver las secciones 4.9 y 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Avibactam no mostró inhibición significativa *in vitro* de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción *in vitro* del citocromo P450 a concentraciones clínicamente relevantes. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores

renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por lo que su potencial de interacción a través de estos mecanismos se considera que es bajo.

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

Otros tipos de interacción
El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida) puede perjudicar la función renal (ver sección 4.4).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios en animales con avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad en humanos. No hay disponibles datos de estudios en animales con ceftazidima. Los estudios en animales con avibactam no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración de Zavicefta pueden producirse reacciones adversas (p.ej. mareo) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 and < 1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 and < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 and < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 7: frecuencia de reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
		glutamiltransferasa Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Elevación de creatinina sérica Elevación de urea en sangre Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión Flebitis en el lugar de la perfusión Fiebre			

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

<u>Población pediátrica</u>

Desde el nacimiento hasta menos de 3 meses de edad
La evaluación de la seguridad en neonatos y lactantes de menos de 3 meses de edad según los datos de seguridad de un ensayo clínico en el que 46 pacientes (desde el nacimiento hasta menos de 3 meses de edad) recibieron Zavicefta. En general, las reacciones adversas notificadas en estos 46 pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad conocido de Zavicefta en poblaciones de mayor edad (es decir, pacientes pediátricos a partir de 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 segúnlos datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes (desde 3 años hasta menos de 18 años de edad) con IIAc y 67 pacientes con ITUc (desde 3 meses a menos de 18 años de edad)

recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con IIAc e ITUc.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La sobredosis con ceftazidima/avibactam puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma por el componente ceftazidima.

Los niveles séricos de ceftazidima se pueden reducir mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. A lo largo de un período de hemodiálisis de 4 horas, se eliminó el 55% de la dosis de avibactam.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD52

Mecanismo de acción

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

Resistencia

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

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

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

Puntos de corte de sensibilidad

Los puntos de corte de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) para ceftazidima/avibactam se pueden consultar en el siguiente sitio web (solo disponible en inglés): https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

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

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

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

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

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

Microorganismos gramnegativos
- *Citrobacter koseri*

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

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

Población pediátrica

Desde el nacimiento hasta menos de 3 años de edad
Zavicefta se ha evaluado en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 3 meses de edad en un estudio clínico no aleatorizado y abierto de Fase 2a con dos partes (Partes A y B) en pacientes con sospecha de infección o infecciones confirmadas debido a patógenos gramnegativos. En la Parte A se utilizó una dosis única para evaluar el perfil farmacocinético (PK) (objetivo principal), así como la seguridad y tolerabilidad (objetivo secundario) de ceftazidima/avibactam. En la Parte B se utilizaron dosis múltiples para evaluar la seguridad y tolerabilidad (objetivo principal), mientras que el perfil PK y la eficacia fueron los objetivos secundarios. La eficacia fue solo una variable descriptiva. Las tasas de curación clínica o mejoría clínica en la Parte B fueron del 81,0% (17/21) en la prueba de curación (PDC) (intención de tratar [IDT]) y del 75,0% (12/16) en la PDC (IDT modificada). La tasa de erradicación o presunta erradicación microbiológica en la PDC (micro-IDT) fue del 80% (8/10).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

La penetración de ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de ceftazidima de 4 a 20 mg/L o mayores en el líquido

cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron el 43% y 38% del AUC plasmático, respectivamente. Ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y 7 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, ver sección 4.2.

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

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
Se observó una disminución en el aclaramiento de ceftazidima en pacientes de edad avanzada, el cual fue atribuido principalmente a la disminución relacionada con la edad del aclaramiento

renal de ceftazidima. La semivida de eliminación de ceftazidima fue de 3,5 a 4 horas tras la administración de un bolo intravenoso de 2 g cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

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

Población pediátrica
La farmacocinética de ceftazidima y avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a < 18 años de edad con infecciones presuntas o confirmadas después de una dosis única de ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg para pacientes con un peso < 40 kg o Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos) para pacientes con un peso ≥ 40 kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en las cuatro cohortes de edad en el estudio (de 3 meses a < 2 años, de 2 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a < 18 años). Los valores del AUC_{0-t} y C_{max} de ceftazidima y avibactam en las dos cohortes de mayor edad (pacientes pediátricos de 6 a < 18 años), que tuvieron un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a los observados en sujetos adultos sanos con función renal normal que recibieron Zavicefta 2 g/0,5 g. Los datos de este estudio y los dos estudios pediátricos de Fase 2 en pacientes con IIAc y ITUc se combinaron con datos PK de adultos (Fase 1 a Fase 3) para actualizar el modelo PK poblacional, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro de los objetivos PK/PD. Los resultados de estas simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos con IIAc, ITUc y NAH/NAV, incluidos los ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia renal, dan como resultado una exposición sistémica y valores de logro de los objetivos PK/PD similares a los de adultos que reciben la dosis aprobada de Zavicefta de 2 g/0,5 g administrada durante 2 horas, cada 8 horas.

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

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

se evaluó la farmacocinética de ceftazidima y avibactam en 45 pacientes pediátricos, desde el nacimiento hasta menos de 3 meses de edad, con sospecha de infección o infecciones confirmadas, tras dosis única y múltiples de 20 mg/kg de ceftazidima y 5 mg/kg de avibactam en pacientes desde el nacimiento hasta 28 días de edad (incluidos neonatos prematuros) o 30 mg/kg de ceftazidima y 7,5 mg/kg de avibactam en pacientes desde un mes hasta menos de 3 meses de edad. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en todas las cohortes de edad. Los datos de este estudio se utilizaron para actualizar el modelo PK poblacional previo y realizar simulaciones que permitieran evaluar la consecución del objetivo PK/PD. Estas simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas para los neonatos a término (edad gestacional [GA, por sus siglas en inglés] ≥ 37 semanas), neonatos prematuros (GA 26 semanas a < 31 semanas y GA 31 a < 37 semanas) y lactantes de 28 días a < 3 meses de edad dan lugar a una exposición sistémica y a valores de consecución del objetivo PK/PD similares a los obtenidos en adultos a la dosis de Zavicefta aprobada de 2 g/0,5 g administrados durante 2 horas, cada 8 horas. No existen datos en lactantes prematuros nacidos

antes de las 31 semanas de edad gestacional procedentes de ensayos clínicos pediátricos finalizados y las recomendaciones de dosis en este grupo de edad se basan exclusivamente en modelos farmacocinéticos.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ceftazidima

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

Avibactam

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

Toxicidad para la reproducción

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

En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal ni en la fertilidad. Tras la administración de avibactam en ratas durante todo el embarazo y la lactancia, no hubo efecto en la supervivencia de las crías, en su crecimiento ni en su desarrollo; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las crías de rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces la exposición terapéutica en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio (anhidro)

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.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo seco

3 años.

Tras la reconstitución

El vial reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Tras la dilución

Bolsas de perfusión
Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes que aparecen en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima de 8 mg/ml), se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 12 horas a 2 ºC – 8 ºC, seguido de hasta 4 horas a no más de 25 ºC.

Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes que aparecen en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima de > 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 ºC.

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

Jeringas de perfusión
Si la solución intravenosa se prepara con los diluyentes que aparecen en la sección 6.6 (concentración de ceftazidima de ≥ 8 mg/ml a 40 mg/ml), se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 6 horas a no más de 25 ºC.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (tipo 1) de 20 ml cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sello de aluminio con cápsula de apertura fácil.

El medicamento se suministra en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

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

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas antes de la administración.

Cada vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

<u>Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:</u>

NOTA: el siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 8 - 40 mg/ml de ceftazidima. Se deben finalizar todos los cálculos antes de iniciar estos pasos.

- **Para los pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad**, se proporcionan a continuación los pasos detallados para preparar una concentración de 20 mg/ml (suficiente para la mayoría de las situaciones).
- **Para los pacientes pediátricos desde el nacimiento (incluidos prematuros) hasta < 3 meses de edad**, se proporcionan a continuación los pasos detallados para preparar una **concentración de 10 mg/ml** (suficiente para la mayoría de las situaciones).

1. Prepare la **solución reconstituida** (**167,3 mg/ml** de ceftazidima):
   a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del 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 perfusión (la concentración final debe ser de **8 a 40 mg/ml** de ceftazidima):
   a) Bolsa de perfusión: prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable o solución de Ringer Lactato.
   b) Jeringa de perfusión: prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)

solución inyectable o dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.

Consulte la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: preparación de dosis de Zavicefta para pacientes adultos y pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN

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

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.
[2] Diluir hasta una concentración final de ceftazidima de 8 mg/ml para una estabilidad en uso durante un periodo de hasta 12 horas a 2 ºC – 8 ºC, seguido de hasta 4 horas a no más de 25 ºC (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 (de > 8 mg/ml a 40 mg/ml) tienen estabilidad en uso durante un periodo de hasta 4 horas a no más de 25 ºC.
[3] Diluir hasta una concentración final de ceftazidima de ≥ 8 mg/ml a 40 mg/ml para una estabilidad en uso durante un periodo de hasta 6 horas a no más de 25 ºC.

<u>Pacientes pediátricos de 3 meses a 12 meses de edad</u>

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

1. Prepare la **solución reconstituida** (**167,3 mg/ml** de ceftazidima):
   a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del 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 perfusión a una concentración final de **20 mg/ml** de ceftazidima:
   a) Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable o dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.
   b) Consulte las Tablas 9, 10 o 11 a continuación para confirmar los cálculos. Los valores que se muestran son aproximados, ya que puede ser necesario redondear a la marca de

graduación más cercana de una jeringa del tamaño adecuado. Tenga en cuenta que las tablas NO incluyen todas las posibles dosis calculadas, pero se pueden utilizar para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 9: preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/ml de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con aclaramiento de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m^2

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

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.

Tabla 10: preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/ml de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con aclaramiento de creatinina (CrCL) de 31 a 50 ml/min/1,73 m^2

Edad y dosis de Zavicefta (mg/kg)[1]	**Peso (kg)**	**Dosis (mg de ceftazidima)**	**Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del vial (ml)**	**Volumen de diluyente a añadir para mezclar (ml)**
De 6 meses a 12 meses **25 mg/kg de ceftazidima**	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
De 3 meses a < 6 meses **20 mg/kg de ceftazidima**	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.

Tabla 11: preparación de Zavicefta (concentración final de 20 mg/ml de ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con aclaramiento de creatinina (CrCL) de 16 a 30 ml/min/1,73 m^2

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

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.

<u>Pacientes pediátricos desde el nacimiento (incluidos prematuros) hasta < 3 meses de edad:</u>

NOTA: el siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución madre para perfusión con una concentración final de 10 mg/ml de ceftazidima adecuada para la administración de dosis menores de 250 mg a pacientes pediátricos desde el nacimiento (incluidos prematuros) hasta < 3 meses de edad. Se pueden preparar concentraciones alternativas, pero deben tener un rango de concentración final de 8 a 40 mg/ml de ceftazidima.

1. Prepare la **solución reconstituida** (**167,3 mg/ml** de ceftazidima):
   a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del 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 madre final** para perfusión a una concentración final de **10 mg/ml** de ceftazidima:
   a) Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo 3 ml de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión o jeringa que contenga 47 ml de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9%] solución inyectable o dextrosa 50 mg/ml [5%] solución inyectable) para obtener un volumen final de 50 ml.
   b) Mezcle bien (p. ej., invierta suavemente la bolsa de perfusión o, utilizando un conector de jeringa, pase suavemente la solución de un lado a otro al menos 5 veces entre 2 jeringas).
   c) Transfiera un volumen adecuado de **10 mg/ml** de solución madre de ceftazidima a una jeringa de perfusión. Consulte en la Tabla 12 a continuación el volumen de la solución madre que se debe transferir a la jeringa de perfusión que se va a administrar. Los

valores que se muestran son aproximados, ya que puede ser necesario redondear a la marca de graduación más cercana de una jeringa del tamaño adecuado.
Tenga en cuenta que las tablas NO incluyen todas las posibles dosis calculadas, pero se pueden utilizar para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 12: administración de Zavicefta en pacientes pediátricos desde el nacimiento (incluidos prematuros) hasta < 3 meses de edad utilizando una solución madre de Zavicefta de 50 ml (concentración final de 10 mg/ml de ceftazidima) preparada con 3 ml de solución reconstituida extraídos del vial y añadidos a 47 ml de diluyente.

Edad y dosis de Zavicefta (mg/kg)[1]	Peso (kg)	Dosis (mg de ceftazidima)	Volumen de solución madre de 10 mg/ml (ceftazidima) que se va a administrar (ml)
Lactantes a término (gestación ≥ 37 semanas) de > 28 días a < 3 meses o Lactantes prematuros de > 44 semanas a < 53 semanas de EPM **30 mg/kg de ceftazidima**	3	90	9
	3,5	105	10,5
	4	120	12
	4,5	135	13,5
	5	150	15
	5,5	165	16,5
	6	180	18
	6,5	195	19,5
	7	210	21
	7,5	225	22,5
	8	240	24
Neonatos a término (gestación ≥ 37 semanas) desde el nacimiento hasta ≤ 28 días o Neonatos prematuros y lactantes de > 26 semanas a ≤ 44 semanas de EPM **20 mg/kg de ceftazidima**	0,8	16	1,6
	1	20	2
	1,2	24	2,4
	1,4	28	2,8
	1,6	32	3,2
	1,8	36	3,6
	2	40	4
	2,2	44	4,4
	2,4	48	4,8
	2,6	52	5,2
	2,8	56	5,6
	3	60	6
	3,5	70	7
	4	80	8
	4,5	90	9
	5	100	10
	5,5	110	11
	6	120	12

[1] Basada únicamente en el componente ceftazidima.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1109/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 junio 2016

Fecha de la última renovación: 11 febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

PRESENTACIONES Y PVP (IVA)*:

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión x 10 viales: PVL: 1150,00 €; PVP: 1205,91 €; PVP(IVA) 1254,15 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

La indicación financiada está restringida al tratamiento dirigido de infecciones muy graves causadas por cepas resistentes a carbapenems, como las carbapenemasas de clase A de Ambler (por ejemplo, las carbapenemasas de K. pneumoniae [KPCs]) y las betalactamasas de clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas, incluyendo OXA-48), siempre que no exista una alternativa terapéutica disponible. Para el tratamiento empírico, la indicación de ceftazidima avibactam debe limitarse a situaciones excepcionales de infecciones graves en pacientes colonizados por Klebsiella productora de KPC o OXA-48. Es crucial garantizar su uso adecuado mediante programas de política de antibióticos para preservar la efectividad de avibactam.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA:

Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Sin aportación.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es