

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 de 3 meses de edad y mayores 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 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 Gram-negativos en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores 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 Gram-negativos en pacientes adultos y pediátricos de 3 meses de edad y mayores con opciones terapéuticas limitadas sólo 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).

Tabla1: Dosis recomendada para adultos con CrCL estimado >50 ml/min¹

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 Gram-negativos 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 anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso.

³ Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos Gram-positivos 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 m²

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

Tabla 2: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado¹ >50 ml/min/1,73 m²

Tipo de infección	Grupo de edad	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc ^{2,3} o ITUc, incluyendo pielonefritis ³ o NAH/NAV ³ o Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas ^{2,3}	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 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
			Cada 8 horas	2 horas	
	3 meses a <6 meses ⁶	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

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 anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso.

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

⁴ La duración total del tratamiento que se muestra 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.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado >50 - ≤80 ml/min) (ver sección 5.2).

La Tabla 3 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 3 Dosis recomendada para adultos con CrCL estimado¹ ≤50 ml/min

Grupo de edad	CrCL estimado (ml/min)	Dosis de ceftazidima/avibactam ²	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos	31-50	0,75 g/0,1875 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30		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.

La Tabla 4 y la Tabla 5 muestran los ajustes de la dosis recomendada en pacientes pediátricos con CrCL estimado ≤50 ml/min/1,73 m² 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 m²

Tabla 4: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado¹ ≤50 ml/min/1,73 m²

Grupo de edad	CrCL estimado (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ²	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/4,75 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.

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

Tabla 5: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL estimado¹ ≤50 ml/min/1,73 m²

Grupo de edad	CrCL estimado (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ²	Frecuencia	Tiempo de perfusión
3 a <6 meses	De 31 a 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a <2 años		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	

Grupo de edad	CrCL estimado (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de ceftazidima/avibactam ²	Frecuencia	Tiempo de perfusión
3 a <6 meses	De 16 a 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a <2 años		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

¹ Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

² Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zavicefta en pacientes pediátricos <3 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

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.

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 deben administrarse medicamentos que inhiban 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, mioclonia, 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 directa (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 sólo en IIAc, ITUc y NAH (incluido NAV).

Infecciones intra-abdominales 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 4,0% 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 (5,0%) 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 Gram-negativos 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 Gram-positivos 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 de 3 a 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*

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 sólo 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 $\geq 5\%$ 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 al Sistema de Clasificación de Órganos. 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 a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ and $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ and $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ and $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Tabla 6: Frecuencia de reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluyendo candidiasis Vulvovaginal y candidiasis Oral)	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> 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 gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Nauseas Vómitos	Disgeusia		

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Trastornos hepatobiliares		<p>Elevación de alanina aminotransferasa</p> <p>Elevación de aspartato aminotransferasa</p> <p>Elevación de fosfatasa alcalina en sangre</p> <p>Elevación de gamma-glutamilttransferasa</p> <p>Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre</p>			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<p>Erupción maculopapular</p> <p>Urticaria</p> <p>Prurito</p>			<p>Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Eritema multiforme</p> <p>Angioedema</p> <p>Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</p>
Trastornos renales y urinarios			<p>Elevación de creatinina sérica</p> <p>Elevación de urea en sangre</p> <p>Insuficiencia renal aguda</p>	Nefritis tubulointersticial	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión Flebitis en el lugar de la perfusión Fiebre			

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 2 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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 pueden reducirse 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, ceftazidima, combinaciones, 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 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 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 son los siguientes:

Microorganismos	Sensible	Resistente
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

Relación farmacocinético/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 ($\% fT > CMI$ 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 ($\% fT > C_T$).

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 intra-abdominales complicadas

Microorganismos Gram-negativos

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

Infecciones del tracto urinario complicadas

Microorganismos Gram-negativos

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

Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación:

Microorganismos Gram-negativos

- *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 Gram-negativos

- *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* (susceptibles a meticilina y resistentes a meticilina)
- Anaerobios
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Población pediátrica

Ceftazidima/avibactam 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. Los pacientes de ≥ 3 meses a <1 año de edad debían haber nacido a término (definido como edad gestacional ≥ 37 semanas). Los pacientes tratados con ceftazidima-avibactam en el ensayo IIAc también recibieron metronidazol (administrado según la ficha técnica local; dosis indicada: 10 mg/kg cada 8 horas, administrado por vía intravenosa durante 20 a 30 minutos). El objetivo principal 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 criterio de valoración descriptivo en ambos estudios.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zavicefta en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de IIAc, ITUc, neumonía e infecciones causadas por bacterias Gram-negativas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 [¹⁴C] - avibactam.

Eliminación

La semivida terminal ($t_{1/2}$) 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 \geq 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 \leq 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.

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

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 24 horas a 2 °C – 8 °C , seguido de hasta 12 horas a no más de 25 °C.

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

Jeringas de perfusión

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 6 horas a una temperatura ambiente de 15 °C - 25 °C.

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 una temperatura ambiente de 15 °C - 25 °C.

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.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 8-40 mg/ml de ceftazidima. **Para los pacientes pediátricos de 3 a 12 meses**, también se proporcionan los pasos detallados para preparar una concentración de 20 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, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y

dextrosa 25 mg/ml solución inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) 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 7 a continuación.

Tabla 7: 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	Volumen final en jeringa de perfusión
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.

Preparación de Zavicefta para uso en pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad en JERINGA DE PERFUSIÓN:

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 8, 9 o 10 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 pueden utilizarse para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 8: 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 m²

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 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) de 31 a 50 ml/min/1,73 m²

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 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 16 a 30 ml/min/1,73 m²

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	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7

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)
18,75 mg/kg de ceftazidima	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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
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

24 Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

ACS Dobfar S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión Europea (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZAVICEFTA 2 g/0,5g polvo para concentrado para solución para perfusión
ceftazidima/avibactam

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este producto tiene un elevado contenido de sodio (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para concentrado para solución para perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa
Diluir antes de usar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1109/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g polvo para concentrado
ceftazidima/avibactam
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

ceftazidima 2 g/avibactam 0,5 g

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zavicefta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zavicefta
3. Cómo usar Zavicefta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zavicefta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zavicefta y para qué se utiliza

Qué es Zavicefta

Zavicefta es un antibiótico que contiene los principios activos ceftazidima y avibactam.

- Cef tazidima pertenece al grupo de antibióticos denominados “cefalosporinas”. Es capaz de destruir muchos tipos de bacterias.
- Avibactam es un “inhibidor de beta-lactamasas” que ayuda a ceftazidima a destruir algunas bacterias que no puede destruir por sí sola.

Para qué se utiliza Zavicefta

Zavicefta está indicada en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores para tratar:

- infecciones del estómago y del intestino (abdomen)
- infecciones de la vejiga urinaria o de los riñones denominadas “infecciones del tracto urinario”
- una infección de los pulmones conocida como “neumonía”
- una infección de la sangre asociada a alguna de las infecciones anteriores
- infecciones causadas por bacterias que no pueden ser destruidas con otros antibióticos

Cómo funciona Zavicefta

Zavicefta funciona eliminando ciertos tipos de bacterias que pueden causar infecciones graves.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zavicefta

No use Zavicefta si

- es alérgico a ceftazidima, avibactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- es alérgico a otras cefalosporinas
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave a otros antibióticos pertenecientes a los grupos de la penicilina o de los carbapenémicos

No utilice Zavicefta si algo de lo anterior le es aplicable a usted. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de usar Zavicefta.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Zavicefta si:

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica (incluso si es solo una erupción cutánea) a antibióticos pertenecientes a los grupos de penicilina o carbapenémicos
- padece problemas de riñón - su médico puede tener que darle una dosis menor para asegurarse de que usted no está tomando demasiado medicamento. Esto podría causarle síntomas como convulsiones (ver sección **Si usa más Zavicefta del que debe**)

Si algo de lo anterior le es aplicable a usted (o no está seguro), consulte con su médico o enfermero antes de utilizar Zavicefta.

Consulte a su médico o enfermero si usted sufre diarrea durante su tratamiento.

Otras infecciones

Hay una pequeña posibilidad de que usted pueda contraer una infección diferente causada por otra bacteria durante o después del tratamiento con Zavicefta. Esto incluye candidiasis (infecciones por hongos de la boca o la zona genital).

Pruebas de laboratorio

Si le van a realizar alguna prueba avise a su médico de que está en tratamiento con Zavicefta. Esto es porque puede desarrollar una respuesta anormal a una prueba de laboratorio llamada “test de Coombs” o “ DAGT”. Esta prueba detecta anticuerpos que pueden actuar frente a los glóbulos rojos.

Zavicefta también puede afectar a los resultados de algunas pruebas en orina para el azúcar. Informe a la persona que toma la muestra de que le han administrado Zavicefta.

Pacientes pediátricos

Zavicefta no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 3 meses. Esto es porque se desconoce si el medicamento es seguro en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zavicefta

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico antes de utilizar Zavicefta si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- un antibiótico denominado cloranfenicol
- un tipo de antibiótico denominado aminoglucósido, como gentamicina, tobramicina
- un diurético llamado furosemida
- un medicamento para la gota llamado probenecid

Consulte con su médico antes de usar Zavicefta si algo de lo anterior le es aplicable a usted.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zavicefta podría hacerle sentirse mareado. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas.

Zavicefta contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 146 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 7,3% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Consulte con su médico o farmacéutico si necesita 3 o más viales al día durante un tiempo prolongado, especialmente si le han aconsejado que siga una dieta baja en sal (sodio).

3. Cómo usar Zavicefta

Zavicefta le será administrado por un médico o enfermero.

Cuánto utilizar

La dosis recomendada para adultos es un vial (2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam) cada 8 horas. El médico calculará la dosis para pacientes pediátricos de 3 meses y mayores según el peso y la edad del niño.

Se administra mediante un goteo en una vena - esto tarda normalmente 2 horas aproximadamente.

La duración del tratamiento es generalmente de 5 a 14 días, dependiendo del tipo de infección que tenga y de cómo responda usted al tratamiento.

Personas con problemas de riñón

Si tiene problemas de riñón, su médico puede disminuir su dosis. Esto se debe a que Zavicefta se elimina de su cuerpo a través de los riñones.

Si usa más Zavicefta del que debe

Zavicefta le será administrado por un médico o enfermero, por lo que es poco probable que le administren una dosis incorrecta. No obstante, si presenta algún efecto adverso o si piensa que puede habersele administrado demasiado Zavicefta, avise inmediatamente a su médico o enfermero. Si usted toma demasiado Zavicefta puede tener un efecto sobre el cerebro y causarle convulsiones o coma.

Si olvidó usar Zavicefta

Si piensa que no ha recibido una dosis, avise inmediatamente a su médico o enfermero.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos graves

Avise a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos graves - usted puede necesitar tratamiento médico urgente:

- reacciones alérgicas graves - los signos que puede presentar son hinchazón repentina de los labios, la cara, la garganta o la lengua, una erupción severa u otras reacciones graves de la piel, dificultad para tragar o respirar. Esta reacción puede ser potencialmente mortal.
- diarrea que empeora o no cesa, o heces que contienen sangre o moco - esto puede ocurrir durante o después de interrumpir el tratamiento con Zavicefta. En esta situación, no debe tomar medicamentos que detengan o enlentezcan el movimiento intestinal.

Avise a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

Otros efectos adversos

Avise a su médico o enfermero si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- resultado anormal en una prueba de laboratorio llamada “DAGT” o “Test de Coombs”. Esta prueba detecta anticuerpos que pueden actuar frente a sus glóbulos rojos. Es posible que esto le pueda causar anemia (que le puede hacer sentirse cansado) e ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos)

Frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones por hongos, incluyendo infecciones en la boca y la vagina
- cambio del número de algunos tipos de células sanguíneas (llamados "eosinófilos" y "trombocitos") – que se observa en los análisis de sangre
- dolor de cabeza
- sentirse mareado
- sentirse enfermo (náuseas) o estar enfermo (vómitos)
- dolor de estómago
- diarrea
- aumento en la cantidad de algunas enzimas producidas por el hígado – que se observa en los análisis de sangre
- ronchas abultadas con picor (“habones”)
- picor
- enrojecimiento, dolor o hinchazón en el lugar de la inyección de Zavicefta
- fiebre

Poco frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- aumento del número de un tipo de células sanguíneas (llamadas "linfocitos") que se observa en los análisis de sangre
- disminución del número de algunos tipos de células sanguíneas (llamados "leucocitos") – que se observa en los análisis de sangre
- hormigueo o entumecimiento
- mal sabor de boca
- aumento en el nivel de algunos tipos de sustancias en la sangre (llamadas "creatinina" y "urea"). Estas sustancias indican cómo están funcionando sus riñones.

Muy raros: (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- hinchazón de una parte del riñón que causa una disminución en su funcionamiento normal

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

- disminución significativa del tipo de glóbulos blancos de la sangre que luchan contra la infección, que se observa en los análisis de sangre
- disminución en el número de glóbulos rojos (anemia hemolítica), que se observa en los análisis de sangre
- reacción alérgica grave (ver **efectos adversos graves**, más arriba)
- coloración amarillenta del blanco de los ojos o de la piel (ictericia)
- aparición repentina de una erupción grave o formación de ampollas o descamación de la piel, posiblemente acompañada de fiebre alta o dolor en las articulaciones (estos pueden ser signos de problemas médicos más graves como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o una enfermedad conocida como DRESS, Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos)
- hinchazón debajo de la piel, especialmente en los labios y alrededor de los ojos

Avise a su médico o enfermero si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata

de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zavicefta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zavicefta

- Los principios activos son ceftazidima y avibactam. Cada vial contiene pentahidrato de ceftazidima equivalente a 2 g de ceftazidima y avibactam sódico equivalente a 0,5 g de avibactam.
- Los demás excipientes son carbonato de sodio (anhidro) (ver sección “Zavicefta contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zavicefta es un polvo de color blanco a amarillo para concentrado para solución para perfusión contenido en un vial. Se comercializa en cajas que contienen 10 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

Responsable de la fabricación

ACS Dobfar , S.p.A.
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer spol s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Importante: Por favor, consulte el Resumen de las Características del Producto antes de prescribirlo.

La compatibilidad de Zavicefta con otros medicamentos no ha sido establecida. Zavicefta no debe mezclarse o añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos.

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.

Mezclar suavemente para reconstituir y comprobar que el contenido se ha disuelto completamente. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para descartar la presencia de partículas antes de su administración.

Bolsas de perfusión

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 24 horas a 2 °C – 8 °C, seguido de hasta 12 horas a no más de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, serán responsabilidad del usuario los periodos y las condiciones de conservación antes de su uso y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 °C - 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Jeringas de perfusión

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso (desde la punción inicial del vial) durante un periodo de hasta 6 horas a una temperatura ambiente de 15 °C - 25 °C.

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, serán responsabilidad del usuario los periodos y las condiciones de conservación antes de su uso y no deberían superar las 6 horas a una temperatura ambiente de 15 °C-25 °C.

Zavicefta (ceftazidima/avibactam) es un medicamento 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 la administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares. Las dosis pediátricas se pueden preparar en una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaño adecuado.

La solución resultante debe administrarse durante 120 minutos.

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.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o en JERINGA DE PERFUSIÓN:

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 8-40 mg/ml de ceftazidima. **Para los pacientes pediátricos de 3 a 12 meses**, también se proporcionan los pasos detallados para preparar una concentración de 20 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, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) o solución de Ringer Lactato. Consulte la tabla a continuación.
 - 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 a continuación.

Preparación de dosis de Zavicefta para pacientes adultos y pediátricos en JERINGA 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	Volumen final en jeringa de perfusión
2 g	Todo el contenido (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.

Preparación de Zavicefta para uso en pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad en JERINGA DE PERFUSIÓN:

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 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 pueden utilizarse para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

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 m²

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.

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 m²

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.

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 m²

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.