



## Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Ceftazidima/Avibactam  
Fecha de CDS reemplazado: 15 de Enero de 2017  
Fecha Efectiva: 18 de Noviembre de 2021; LE  
Versión CDS: 9.0

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Zavicefta® 2 g/0,5 g Polvo para solución para infusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Después de la reconstitución, 1 mL de la solución contiene 167,3 mg de ceftazidima y 41,8 mg de avibactam (ver sección 6.2).

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para infusión.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intraabdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamientos.

Tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.

## Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

### 4.2 Posología y método de administración

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

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

#### Duración del tratamiento en adultos.

**Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición**

| Indicación                                                                                                 | Duración del tratamiento                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infección intraabdominal complicada (IIAc) <sup>a, b</sup>                                                 | 5-14 días                                                                                                                                  |
| Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis <sup>b</sup>                     | 5-10 días <sup>c</sup><br>La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.                    |
| Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) <sup>b</sup> .      | 7-14 días                                                                                                                                  |
| Bacteriemia asociada, o que se sospeche que está asociada con las infecciones anteriores                   | La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de la infección<br>IIAc: 5-14 días<br>ITUc: 5-14 días<br>NAH/NAV: 7-14 días |
| Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas. | 5-14 días                                                                                                                                  |

<sup>a</sup> Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>b</sup> Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

<sup>c</sup> La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

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

### **Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**

La dosis recomendada de Zavicefta<sup>®</sup> en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta<sup>®</sup> se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

**Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> \***

| <b>Tipo de Infección</b>                                                                                                                                | <b>Grupo etario</b> | <b>Dosis de ceftazidima /avibactam<sup>d</sup></b>              | <b>Frecuencia</b> | <b>Tiempo de infusión</b> | <b>Duración del tratamiento</b>        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| IIAc <sup>a,b</sup>                                                                                                                                     | 6 meses a <18 años  | 50 mg/kg/<br>12,5 mg/kg<br><b>hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g</b> | cada 8 horas      | 2 horas                   | IIAc: 5-14 días<br><br>ITUc: 5-14 días |
| O                                                                                                                                                       |                     |                                                                 |                   |                           |                                        |
| ITUc incluyendo pielonefritis <sup>b</sup>                                                                                                              |                     |                                                                 |                   |                           |                                        |
| O                                                                                                                                                       | 3 meses a < 6 meses | 40mg/kg/<br>10mg/kg                                             | cada 8 horas      | 2 horas                   | NAH/NAV: 7-14 días<br><br>5-14 días    |
| NAH/NAV <sup>b</sup>                                                                                                                                    |                     |                                                                 |                   |                           |                                        |
| O                                                                                                                                                       |                     |                                                                 |                   |                           |                                        |
| Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (LTO por sus siglas en inglés) <sup>a,b</sup> |                     |                                                                 |                   |                           |                                        |

<sup>a</sup> Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>b</sup> Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>c</sup> La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

<sup>d</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

\* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes de la tercera edad**

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### Pacientes con insuficiencia renal

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

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de  $\leq 50$  mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

#### *Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) $\leq 50$ mL/min*

**Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL  $\leq 50$  mL/min)**

| Grupo etario                                | CrCl (mL/min) <sup>a</sup> estimado       | Dosis de ceftazidima/avibactam <sub>b,d</sub>            | Frecuencia    | Tiempo de infusión |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| Adultos                                     | 31-50                                     | 1 g/0,25 g                                               | Cada 8 horas  | 2 horas            |
|                                             | 16-30                                     | 0,75 g/0,1875 g                                          | Cada 12 horas |                    |
|                                             | 6 a 15                                    |                                                          | Cada 24 horas |                    |
|                                             | ESRD incluso en hemodiálisis <sup>c</sup> |                                                          | Cada 48 horas |                    |
| Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años. | 31-50                                     | 25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g        | Cada 8 horas  | 2 horas            |
|                                             | 16-30                                     | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g | Cada 12 horas |                    |
|                                             | 6-15                                      |                                                          | Cada 24 horas |                    |
|                                             | ESRD incluso en hemodiálisis <sup>c</sup> |                                                          | Cada 48 horas |                    |

<sup>a</sup> CrCl calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>b</sup> Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

<sup>c</sup> Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

<sup>d</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

*Posología en pacientes pediátricos < 2 años con aclaramiento de creatinina (CrCL)  $\leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

**Tabla 4 Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL<sup>1</sup> estimado  $\leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**

| Grupo etario       | CrCL estimado (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dosis de Ceftazidima/Avibactam <sup>2,3</sup> | Frecuencia    | Tiempo de infusión |
|--------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|--------------------|
| 3 a < 6 meses      | 31 a 50                                     | 20 mg/kg/5 mg/kg                              | Cada 8 horas  | 2 horas            |
| 6 meses a < 2 años |                                             | 25 mg/kg/6,25 mg/kg                           | Cada 8 horas  |                    |
| 3 a < 6 meses      | 16 a 30                                     | 15 mg/kg/3,75 mg/kg                           | Cada 12 horas |                    |
| 6 meses a < 2 años |                                             | 18,75 mg/kg/4,7 mg/kg                         | Cada 12 horas |                    |

<sup>1</sup> Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

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

<sup>3</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

*Posología en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCL) < 16 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>*

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

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

### **Hemodiálisis**

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta<sup>®</sup> debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

### **Hemofiltración**

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

### **Diálisis peritoneal**

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

### **Pacientes pediátricos**

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación (ver sección 4.4).

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

### **Método de administración**

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse (ver sección 6.2).

### **Constitución y compatibilidad**

Para instrucciones acerca de la reconstitución y dilución del producto antes de la administración ver sección 6.2.

## **4.3 CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

## **4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

### **Reacciones de hipersensibilidad**

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

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes  $\beta$ -lactámicos.

### **Limitación de los datos clínicos**

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad con HAP/VAP se extrapola de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola (ver sección 5.2).

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile***

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta® (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento

específico para *Clostridium difficile*. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

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

#### **Microorganismos no susceptibles**

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

#### **Interferencia no farmacológica**

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

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

#### **Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.**

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta® fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (ver sección 4.8). Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta®. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta® deben de ser investigados para esta posibilidad.

#### **Dieta controlada de sodio**

Para los pacientes que están en una dieta controlada en sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este total es el sodio combinado de avibactam sódico y el excipiente carbonato de sodio.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar de manera adversa la función renal (ver sección 4.4).

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

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

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

#### **4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad**

##### **Embarazo**

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de ceftazidima-avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrionario en animales realizados con ceftazidima o avibactam no indican efectos nocivos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Después de administrar avibactam en ratas durante el embarazo y la lactancia a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas humanas, hubo cambios menores en la morfología de los riñones y de los uréteres en las crías de ratas (ver sección 5.3).

Ceftazidima-avibactam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

##### **Lactancia**

No existen datos sobre la excreción en leche humana de ceftazidima-avibactam. La ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en leche humana. Las mujeres que están en periodo de lactancia deben ser tratadas con ceftazidima-avibactam sólo si está claramente indicado. Se recomienda la interrupción de la lactancia materna.

##### **Fertilidad**

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

#### **4.7 Efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efectos indeseables**

En siete ensayos clínicos fase 2 y fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Zavicefta<sup>®</sup> fueron

la seroconversión en la prueba de Coombs directo, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y/o identificadas durante todos los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 de Zavicefta® (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se derivan de las reacciones adversas y/o anormalidades de laboratorio clínicamente significativas o potenciales, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )

Poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Si un evento no se observó en la combinación de la fase 2 y fase 3, pero en general fue una RAM conocida sólo para ceftazidima, se utiliza sólo la categoría de frecuencia de ceftazidima (que incluye la categoría Desconocido).

**Tabla 5. Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos**

| <b>Clasificación de sistema de órganos</b>      | <b>Muy común</b>                                           | <b>Común</b>                                                                                                                                                                                    | <b>Poco común</b>                                                    | <b>Muy raro</b>             | <b>Desconocido</b>                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     |                                                            | Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)                                                                                                                           | Colitis por <i>Clostridium difficile</i><br>Colitis pseudomembranosa |                             |                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Seroconversión de la prueba de Coombs directo <sup>1</sup> | Eosinofilia<br>Trombocitosis<br>Trombocitopenia                                                                                                                                                 | Neutropenia<br>Leucopenia<br>Linfocitosis                            |                             | Agranulocitosis<br>Anemia hemolítica                                                                                                                                                 |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                                            |                                                                                                                                                                                                 |                                                                      |                             | Reacción anafiláctica                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso                 |                                                            | Cefalea<br>Mareo                                                                                                                                                                                | Parestesia                                                           |                             |                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos gastrointestinales                   |                                                            | Diarrea<br>Dolor abdominal<br>Náuseas<br>Vómito                                                                                                                                                 | Disgeusia                                                            |                             |                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos hepatobiliares                       |                                                            | Alanina aminotransferasa elevada<br>Aspartato aminotransferasa elevada<br>Fosfatasa alcalina en sangre elevada<br>Gamma-glutamilttransferasa elevada<br>Lactatodeshidrogenasa sanguínea elevada |                                                                      |                             | Ictericia                                                                                                                                                                            |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.    |                                                            | Erupción maculopapular<br>Urticaria<br>Prurito                                                                                                                                                  |                                                                      |                             | Necrólisis epidérmica tóxica<br>Síndrome de Stevens-Johnson<br>Eritema multiforme<br>Angioedema<br>Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) |
| Trastornos renales y urinarios                  |                                                            |                                                                                                                                                                                                 | Creatinina elevada en sangre<br>Urea elevada en sangre               | Nefritis tubulointersticial |                                                                                                                                                                                      |

|                                                                   |                                                                                  |  |                    |  |  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------|--|--|
|                                                                   |                                                                                  |  | Lesión renal aguda |  |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Trombosis en el lugar de infusión<br>Flebitis en el sitio de infusión<br>Pirexia |  |                    |  |  |
| <sup>1</sup> Ver sección 4.4                                      |                                                                                  |  |                    |  |  |

### Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes con IIAC (de 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de 3 meses a menos de 18 años) recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con IIAC y ITUc.

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis de ceftazidima-avibactam es poco probable, aunque una sobredosis potencialmente podría ocurrir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, y en la enfermedad renal terminal que incluye pacientes en hemodiálisis (ver secciones 4.4 y 5.2). La sobredosis con ceftazidima-avibactam puede dar lugar a secuelas neurológicas que incluyen encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima.

El tratamiento para la sobredosis debe seguir las recomendaciones médicas locales. Tanto ceftazidima como avibactam pueden eliminarse parcialmente mediante hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

La ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas de unión a penicilina (PBP: penicillin binding proteins), lo que conduce a la lisis celular bacteriana y la muerte. Esta cefalosporina de amplio espectro es activa contra muchas bacterias patógenas Gram-negativas y Gram-positivas importantes *in vitro*. Avibactam es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa no  $\beta$ -lactámico que actúa mediante la formación de un conducto covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe tanto  $\beta$ -lactamasas clase A y clase C de Ambler, que incluye  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y enzimas AmpC. Avibactam también inhibe la carbapenemasa clase D OXA-48, la cual no hidroliza significativamente ceftazidima. Avibactam no tiene actividad antibacteriana *in vitro* clínicamente relevante. Avibactam no indujo la transcripción del *bla<sub>AmpC</sub>* en *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* o *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro* a concentraciones que se utilizan para tratar a los pacientes.

### **Mecanismos de resistencia**

Ceftazidima-avibactam no es activo contra bacterias que producen metalo- $\beta$ -lactamasa. Los mecanismos de resistencia bacteriana que potencialmente podrían afectar ceftazidima-avibactam incluyen PBP mutantes o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa de cualquier compuesto, una salida activa de cualquiera de los compuestos, enzimas  $\beta$ -lactamasa mutadas o adquiridas insensibles a avibactam y capaces de hidrolizar la ceftazidima.

### **Resistencia cruzada**

La ausencia de resistencia cruzada entre ceftazidima-avibactam y fluoroquinolonas o aminoglicósidos ha sido demostrada *in vitro* usando aislados clínicos molecularmente caracterizados. Algunas cepas resistentes a ceftazidima (y a otras cefalosporinas) o carbapenems son susceptibles a la ceftazidima-avibactam. Hay resistencia cruzada con agentes antibacterianos  $\beta$ -lactámicos, que incluyen carbapenems, cuando el mecanismo es la producción de metalo- $\beta$ -lactamasas, tales como VIM-2.

### **Interacción con otros agentes antimicrobianos**

Las pruebas de interacción *in vitro* con ceftazidima-avibactam mostraron que ceftazidima-avibactam tiene poco potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros antibióticos de diferentes clases (por ejemplo, metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina, tigeciclina).

### **Pruebas de sensibilidad**

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

La susceptibilidad a ceftazidima-avibactam de un aislamiento clínico dado debe ser determinada por métodos estándar. Las interpretaciones de los resultados de las pruebas deben realizarse de conformidad con las enfermedades infecciosas locales y directrices de microbiología clínica.

### **Relación farmacocinética/farmacodinámica**

La actividad antimicrobiana de ceftazidima-avibactam contra patógenos específicos se ha demostrado que se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo de la concentración libre del medicamento por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima-avibactam durante el intervalo de dosis (% *f*T > MIC de ceftazidima-avibactam) para ceftazidima y el porcentaje de tiempo de la concentración libre de medicamento por encima de un umbral de concentración durante el intervalo de dosis (% *f*T > *C*<sub>T</sub>) para avibactam.

### **Eficacia clínica frente a patógenos específicos**

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

### **Infecciones intraabdominales complicadas**

Microorganismos 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, incluyendo neumonía asociada a ventilador**

### **Microorganismos Gram-negativos**

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

La eficacia clínica no se ha establecido contra los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas aunque los estudios *in vitro* sugieren que serían susceptibles a ceftazidima-avibactam en ausencia de los mecanismos de resistencia adquiridos.

### **Microorganismos Gram-negativos**

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

La ceftazidima-avibactam es activa *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, pero generalmente no es activa contra otras bacterias Gram-positivas clínicamente importantes que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA: methicillin-resistant *staphylococcus aureus*).

## **Eficacia y seguridad clínica**

### **Infecciones intraabdominales complicadas**

Un total de 1058 adultos con infecciones intraabdominales complicadas (definidas como infecciones que requieren intervención quirúrgica y que se extienden más allá de la víscera hueca en el espacio intraperitoneal) fueron asignados al azar a recibir tratamiento en dos estudios idénticos aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciego (RECLAIM 1 y RECLAIM 2) que compararon ceftazidima-avibactam (2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam) administrado por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas más metronidazol (500 mg) versus meropenem (1000 mg) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. El análisis de la población de intención a tratar modificada (MITT: modified intent-to-treat) incluyó a todos los pacientes que cumplieron con la definición de la enfermedad de IIAC y recibieron al menos 1 dosis del medicamento de estudio. La población clínicamente evaluable (CE) incluyó pacientes que tenían un diagnóstico adecuado de IIAC y excluyó a los pacientes con un aislamiento bacteriano que por lo general no se espera que responda a ninguno de los dos medicamentos de estudio (es decir, *Acinetobacter baumannii* o *Stenotrophomonas spp*) y/o que tenían un importante desvío del protocolo que afectó la evaluación de la eficacia.

El desenlace primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la prueba de curación (TOC: test of cure) en las poblaciones co-primarias CE y los pacientes MITT se presenta en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6. Tasa de curación clínica en la TOC (análisis de la población MITT y CE - RECLAIM)**

| Conjunto de análisis<br>Respuesta | Número (%) de pacientes |            |                          |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|
|                                   | CAZ-AVI + MTZ           | Meropenem  | Diferencia (%) 95% de CI |
| MITT                              | (N=520)                 | (N=523)    |                          |
| Curación clínica                  | 429 (82,5)              | 444 (84,9) | -2.4 (-6.90; 2,10)       |
| CE                                | (N=410)                 | (N=416)    |                          |
| Curación clínica                  | 376 (91,7)              | 385 (92,5) | -0.8 (-4.61; 2,89)       |

La velocidad de curación clínica en el TOC por patógenos en el análisis de la población por intención a tratar modificada de manera microbiológica (mMITT: microbiologically modified intent-to-treat) para microorganismos aerobios Gram-negativos se muestra en la Tabla 7 a continuación.

**Tabla 7. Tasa de curación clínica en la TOC por patógeno Gram-negativo basal (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) (conjunto de análisis RECLAIM mMITT)**

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

Otros 432 adultos con infecciones intraabdominales complicadas fueron asignados al azar a recibir tratamiento en un estudio multicéntrico doble ciego (RECLAIM 3) realizado en 3 países asiáticos (China, República de Corea y Vietnam). La población de pacientes y los aspectos clave del diseño del estudio fueron idénticos a RECLAIM, aparte de que el desenlace primario de eficacia de la respuesta clínica en la visita de TOC estaba únicamente en la población de CE (ver tabla 8).

**Tabla 8** Tasa de curación clínica en la TOC (RECLAIM 3 análisis CE y TOC)

|                  | Número (%) de pacientes |            |                       |
|------------------|-------------------------|------------|-----------------------|
|                  | CAZ-AVI + MTZ           | Meropenem  | Diferencia (%) 95% CI |
|                  | (N=177)                 | (N=184)    |                       |
| Curación clínica | 166 (93,8)              | 173 (94,0) | -0.2 (-5,53; 4,97)    |

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

**Tabla 9** Tasa de curación clínica en la TOC por aislamientos basales comunes de patógenos Gram-Negativos (Frecuencia combinada de  $\geq 7$ ) Gram- negativos como Patógeno basal (RECLAIM3 mMITT)

| Patógeno                                            | Número de pacientes   |                               |     |                      |                               |     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----|----------------------|-------------------------------|-----|
|                                                     | CAZ-AVI + MTZ (N=143) |                               |     | Meropenem (N=152)    |                               |     |
|                                                     | Tasa de curación (%)  | Número de curaciones clínicas | N   | Tasa de curación (%) | Número de curaciones clínicas | n   |
| <i>Enterobacterales</i>                             | 80,9                  | 93                            | 115 | 92,7                 | 115                           | 124 |
| <i>Complejo Citrobacter freundii</i>                | 62,5                  | 5                             | 8   |                      | 0                             | 0   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                         | 100                   | 5                             | 5   | 66,7                 | 2                             | 3   |
| <i>Escherichia coli</i>                             | 83,3                  | 70                            | 84  | 94,4                 | 84                            | 89  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | 100                   | 5                             | 5   | 100                  | 5                             | 5   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | 82,1                  | 23                            | 28  | 88,6                 | 31                            | 35  |
| <i>Proteus mirabilis</i>                            | 66,7                  | 2                             | 3   | 100                  | 5                             | 5   |
| <i>Gram-negativos distintos de Enterobacterales</i> |                       |                               |     |                      |                               |     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | 82,4                  | 14                            | 17  | 85,0                 | 17                            | 20  |

Entre los pacientes con bacteriemia basal que se inscribieron en cualquiera de los estudios de fase 3 IIaC (RECLAIM, RECLAIM3 o REPRISE), se observó respuesta clínica en TOC en el subgrupo de pacientes con bacteriemia debida a patógenos aerobios Gram-negativos en 9/11 (81,8 %) pacientes tratados con CAZ-AVI + MTZ y 9/10 (90,0 %) pacientes tratados con comparadores (meropenem o

la mejor terapia disponible). Los patógenos de referencia Gram-negativos más comunes aislados de la sangre fueron *E. coli* y *P. aeruginosa*. Se notificó una respuesta microbiológica favorable por patógeno en TOC en 9/11 (81,8 %) de los pacientes tratados con CAZ-AVI y 6/6 (100,0 %) de los pacientes tratados con el comparador con bacteriemia por *E. coli*; y 3/4 (75,0%) pacientes tratados con CAZ-AVI y 2/2 (100,0%) de comparador con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

#### Infecciones del tracto urinario complicadas

Un total de 1020 adultos con infección urinaria complicada documentada (ITUc) (737 con pielonefritis aguda y 283 con ITUc sin pielonefritis aguda) fueron asignados al azar a recibir tratamiento en un estudio comparativo de fase III multicéntrico, doble ciego. El tratamiento fue con Ceftazidima-avibactam (2000 mg / 500 mg) IV durante 120 minutos cada 8 horas o doripenem 500 mg IV durante 60 minutos cada 8 horas. Hubo un cambio opcional a la terapia oral para los pacientes que tuvieron mejoría clínica como se define en el protocolo del estudio después de un mínimo de 5 días de tratamiento IV. La duración total de la terapia antibiótica (IV más oral) fue de 10 días (opcionalmente hasta 14 si existía bacteriemia). La población mMITT incluyó a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de ITUc, que recibió al menos 1 dosis de tratamiento del estudio y tenía un cultivo de orina previo al tratamiento que calificaba para el estudio con  $10^5$  UFC / mL de un patógeno Gram-negativo y no más de 2 especies de microorganismos. Se excluyó a cualquier paciente con un patógeno Gram-positivo, o una especie bacteriana que no se esperaba que respondiera a ambos fármacos del estudio.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta microbiológica por paciente en la visita TOC en el grupo de análisis mMITT.

**Tabla 10. Tasa de respuesta microbiológica favorable por paciente en TOC (conjunto de análisis de RECAPTURE mMITT)**

|                                       |           | CAZ-AVI<br>(N=393) | Doripenem<br>(N=417) | Diferencia (%)<br>(95% CI) |
|---------------------------------------|-----------|--------------------|----------------------|----------------------------|
| Respuesta microbiológica por paciente | Favorable | 304 (77,4)         | 296 (71,0)           | 6.4 (0,33; 12,36)          |

Las tasas de respuesta microbiológica favorables en TOC por patógeno en la población mMITT se muestran en la Tabla 11 a continuación.

**Tabla 11. Tasa de respuesta microbiológica favorable por patógeno en el TOC por patógenos comunes en el aislamiento basal (frecuencia combinada  $\geq 10$ ) (RECAPTURE mMITT)**

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

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

#### **Neumonía adquirida en el hospital**

Un total de 808 adultos con neumonía nosocomial (35% con neumonía asociada al ventilador, VAP) fueron asignados al azar a recibir tratamiento en un estudio comparativo doble ciego, fase III, de ceftazidima-avibactam (2000 mg/500 mg) IV durante 120 minutos cada 8 horas o meropenem 1g IV durante 30 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. El análisis de la población por intención a tratar clínicamente modificada (cMITT) incluyó pacientes que cumplieron con los criterios mínimos de enfermedad, recibieron al menos 1 dosis de tratamiento del estudio y que habían obtenido correctamente antecedentes respiratorios o hemocultivos que demostraron patógenos Gram negativos excluyendo pacientes con infecciones monomicrobianas Gram negativas con especies no se espera que respondan a ambos fármacos del estudio (por ejemplo, especies de *Acinetobacter* o especies de *Stenotrophomonas*). El cMITT también incluyó pacientes en los que no se identificaron patógenos etiológicos de origen respiratorio o de hemocultivos en el aislamiento basal. El grupo de análisis de CE en TOC fue clínicamente evaluable con el subconjunto de la cMITT.

El desenlace primario de eficacia fue la respuesta clínica en la visita TOC en las poblaciones co-primarias del cMITT y CE en TOC. Véase la Tabla 12 a continuación.

**Tabla 12. Tasas de curación clínica en TOC (REPROVE cMITT y CE en los conjuntos de análisis TOC)**

| Grupo de análisis | Respuesta        | Número (%) de pacientes |            |                       |
|-------------------|------------------|-------------------------|------------|-----------------------|
|                   |                  | CAZ-AVI                 | Meropenem  | Diferencia (%) 95% CI |
| cMITT             |                  | (N=356)                 | (N=370)    |                       |
|                   | Curación clínica | 245 (68,8)              | 270 (73,0) | -4,2 (-10,76; 2,46)   |
| CE en TOC         |                  | (N=257)                 | (N=270)    |                       |
|                   | Curación clínica | 199 (77,4)              | 211 (78,1) | -0,7 (-7,86; 6,39)    |

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

La tasa de curación clínica y la tasa de respuesta microbiológica favorable al TOC por patógeno en mMITT para aerobios Gram-negativos se muestran en las tablas 13 y 14.

**Tabla 13. Tasa de curación clínica en TOC en los aislamientos basales de patógenos comunes Gram-negativos (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) (REPROVE mMITT)**

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

**Tabla 14. Respuesta microbiológica por-patógeno en TOC por (frecuencia combinada de ≥ 10) Patógeno Gram-negativo común en el aislamiento basal (REPROVE mMITT)**

| Patógeno                                            | Número de Pacientes             |                               |    |                                 |                               |    |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----|---------------------------------|-------------------------------|----|
|                                                     | CAZ-AVI (N=171)                 |                               |    | Meropenem (N=184)               |                               |    |
|                                                     | Tasa de respuesta favorable (%) | Número de respuesta favorable | N  | Tasa de respuesta favorable (%) | Número de respuesta favorable | n  |
| <i>Enterobacterales</i>                             |                                 |                               |    |                                 |                               |    |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                       | 62,5                            | 5                             | 8  | 62,5                            | 5                             | 8  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                         | 80,8                            | 21                            | 26 | 59,1                            | 13                            | 22 |
| <i>Escherichia coli</i>                             | 76,5                            | 13                            | 17 | 80,0                            | 16                            | 20 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | 62,7                            | 37                            | 59 | 74,6                            | 53                            | 71 |
| <i>Proteus mirabilis</i>                            | 78,6                            | 11                            | 14 | 66,7                            | 8                             | 12 |
| <i>Serratia marcescens</i>                          | 66,7                            | 10                            | 15 | 61,5                            | 8                             | 13 |
| <i>Gram-negativos distintos de Enterobacterales</i> |                                 |                               |    |                                 |                               |    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | 37,9                            | 22                            | 58 | 38,3                            | 18                            | 47 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                       | 87,5                            | 14                            | 16 | 92,0                            | 23                            | 25 |

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

Entre los pacientes inscritos con bacteriemia basal en el programa de fase 3 en todas las indicaciones combinadas (IIAc, ITUc o NHA/NAV), se observó curación clínica en TOC en el subgrupo de pacientes con bacteriemia debida a patógenos aerobios gramnegativos en 47/54 (87,0%) pacientes tratados con CAZ-AVI ± MTZ y 39/47 (83,0%) pacientes tratados con comparadores. Para los dos patógenos más frecuentes en este subgrupo, se notificó una respuesta microbiológica favorable por patógeno en TOC en 32/37 (86,5 %) pacientes tratados con CAZ-AVI ± MTZ- y 29/33 (87,9 %) de pacientes tratados con el comparador con bacteriemia por *E. coli*; y 6/11 (54,5 %) pacientes tratados con CAZ-AVI ± MTZ- y 3/6 (50,0 %) pacientes tratados con el comparador con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

### Población pediátrica

Ceftazidima-avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a < 18 años en dos estudios clínicos comparativos, aleatorizados, simple ciego, de fase 2, uno en pacientes con IIAC y otro en pacientes con ITUc (las dosis se proporcionan en la tabla 2). Los pacientes de  $\geq 3$  meses a < 1 año deben haber nacido a término (definido como edad gestacional  $\geq 37$  semanas). Los pacientes tratados con ceftazidima-avibactam en el ensayo IIAC también recibieron metronidazol (administrado según el documento local; dosis sugerida: 10 mg/kg cada 8 horas, administrado IV 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 farmacocinética y eficacia; la eficacia fue un criterio de valoración descriptivo en ambos estudios.

### IIAC

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

La mayoría de los pacientes (87 %) tenían perforación apendicular o absceso periapendicular (52/61, 85,2 % ceftazidima avibactam más metronidazol; 20/22, 90,9 % meropenem). La población de CE incluyó pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de IIAC y recibieron una duración mínima del fármaco del estudio IV, y excluyó a los pacientes que tuvieron una respuesta clínica indeterminada y/o una desviación importante del protocolo que impactó en la evaluación de la eficacia. La población microbiológica por intención de tratar (micro-ITT) incluyó 69 pacientes (50 ceftazidima-avibactam más metronidazol, 19 meropenem) que tenían al menos un patógeno intraabdominal basal. Las tasas de respuesta clínica favorables en TOC se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15 Tasas de respuesta clínica favorable de TOC**

| Población de análisis | Número de pacientes (%)               |                                   |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                       | CAZ-AVI + MTZ <sup>a</sup><br>n/N (%) | Meropenem <sup>b</sup><br>n/N (%) |
| ITT                   | 56/61 (91,8)                          | 21/22 (95,5)                      |
| CE                    | 52/56 (92,9)                          | 19/20 (95,0)                      |
| Micro-ITT             | 45/50 (90,0)                          | 18/19 (94,7)                      |
| ME                    | 36/40 (90,0)                          | 14/15 (93,3)                      |

El resultado clínico favorable (para el cual el recuento se indica mediante n) se definió como curación clínica, curación clínica sostenida o mejoría clínica, de modo que no se requirió terapia antimicrobiana adicional.

CE = clínicamente evaluable.

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

ME = análisis microbiológicamente evaluable; el conjunto de análisis de EM incluyó pacientes aleatorizados con IIAC confirmado que recibieron una duración mínima del fármaco del estudio, tuvieron una respuesta microbiológica distinta a la indeterminada, no tuvieron desviaciones del protocolo que pudieran afectar la evaluación de la eficacia y tenían un patógeno bacteriano típico de la IAI susceptible a ambos agentes del estudio.

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

<sup>b</sup> 20 mg/kg IV cada 8 horas.

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

**Tabla 16** Tasas de respuesta clínica favorables en TOC por patógeno de referencia, IIAC pediátrico (población micro-ITT)

| Patógeno                      | Numero (%) de pacientes               |                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                               | CAZ-AVI + MTZ <sup>a</sup><br>n/N (%) | Meropenem <sup>b</sup><br>n/N (%) |
| <i>Enterobacterales</i>       | 38/42 (90,5)                          | 13/14 (92,9)                      |
| <i>E. coli</i>                | 38/42 (90,5)                          | 12/13 (92,3)                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 12/14 (85,7)                          | 8/9 (88,9)                        |

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

<sup>b</sup> 20 mg/kg IV cada 8 horas.

## ITUc

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

La mayoría de los pacientes (83,2%) tenían pielonefritis aguda (55/67, 82,1% ceftazidima-avibactam; 24/28, 85,7% cefepima). La población micro-ITT incluyó 77 pacientes aleatorizados (54 ceftazidima-avibactam, 23 cefepima) que tenían al menos 1 patógeno típico Gram-negativo que se sabe que causa ITUc y ningún patógeno Gram-positivo en la orina al inicio del estudio. Las tasas favorables de respuesta clínica, microbiológica y clínica y microbiológica combinada en TOC en la población micro-ITT se presentan en la Tabla 17.

**Tabla 17 Tasas de respuesta clínica y microbiológica favorables, ensayo pediátrico de ITUc, población micro-ITT**

| Resultado del estudio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ceftazidima-avibactam <sup>a</sup><br>n/N (%) | Cefepima <sup>b</sup><br>n/N (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Respuesta clínica y microbiológica favorable combinada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 39/54 (72,2)                                  | 14/23 (60,9)                     |
| Respuesta clínica favorable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 48/54 (88,9)                                  | 19/23 (82,6)                     |
| Respuesta microbiológica favorable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 43/54 (79,6)                                  | 14/23 (60,9)                     |
| a Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2<br>b Dosificado según la información de prescripción local, con un máximo de 2 g<br>La respuesta clínica favorable se definió como la resolución de todos los signos y síntomas agudos de ITUc o una mejoría hasta tal punto que no se requirió más terapia antimicrobiana. La respuesta microbiológica favorable se definió como la erradicación del patógeno de referencia. |                                               |                                  |

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

**Tabla 18 Tasas de respuesta microbiológica por patógeno de referencia en TOC en el ensayo pediátrico de ITUc, población micro-ITT**

| Patógeno aeróbico Gram-negativo                                                                                                    | Ceftazidima-avibactam <sup>a</sup><br>n/N (%) | Cefepima <sup>b</sup><br>n/N (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Enterobacterales</i>                                                                                                            | 43/54 (79,6)                                  | 14/23 (60,9)                     |
| <i>Escherichia coli</i>                                                                                                            | 39/49 (79,6)                                  | 13/22 (59,1)                     |
| a Dosis de ceftazidima-avibactam según la Tabla 2<br>b Dosificado según la información de prescripción local, con un máximo de 2 g |                                               |                                  |

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Distribución

La unión a proteínas tanto de ceftazidima como de avibactam es baja, aproximadamente el 10% y el 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en estado estacionario de ceftazidima y avibactam fueron comparables, aproximadamente 22 L y 18 L, respectivamente, en adultos sanos después de múltiples dosis de 2000 mg/500 mg de ceftazidima-avibactam en infusión durante 2 horas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima y avibactam después de la administración de una dosis única y múltiples de Zavicefta<sup>®</sup> fueron similares a los determinados cuando ceftazidima o avibactam se administraron solos. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el líquido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF: epithelial lining fluid) en la misma medida con concentraciones de alrededor de 30% del plasma y un perfil de tiempo de concentración similar entre ELF y plasma.

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

La penetración de ceftazidima en la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que resulta en bajos niveles de ceftazidima en el LCR en ausencia de inflamación. Sin embargo, las concentraciones de 4 a 20 mg/L o más se consiguen en el LCR cuando las meninges están inflamadas. La penetración de Avibactam en la barrera hematoencefálica no se ha estudiado clínicamente, sin embargo, en conejos con meninges inflamadas, las exposiciones de LCR de ceftazidima y avibactam fueron del 43% y el 38% de las ABC en plasma, respectivamente. Para ceftazidima, las concentraciones en exceso de la MIC de ceftazidima-avibactam para los patógenos comunes se pueden conseguir en los tejidos tales como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso, sinovial, pleural y los fluidos peritoneales. La ceftazidima atraviesa la placenta con facilidad, y se excreta en la leche materna. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el sitio de infecciones de la piel, con concentraciones tisulares aproximadamente iguales a las concentraciones en plasma libres de medicamento.

### **Biotransformación**

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

### **Eliminación**

La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) tanto de ceftazidima como de avibactam es de aproximadamente 2 horas después de la administración por vía IV. La ceftazidima se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular; aproximadamente un 80 - 90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las siguientes 24 h. Avibactam se excreta sin cambios en la orina con una depuración renal de aproximadamente 158 mL/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular; aproximadamente el 97% de la dosis se recupera en la orina, 95% dentro de 12 h. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por la bilis y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

### **Linealidad/no linealidad**

La farmacocinética tanto de ceftazidima como de avibactam es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (50 mg a 2000 mg) para una sola administración por vía IV. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima o de avibactam después de múltiples infusiones intravenosas de 2000 mg/500 mg de ceftazidima-avibactam respectivamente administrados cada 8 horas hasta por 11 días en adultos sanos con función renal normal.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

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

#### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

La insuficiencia hepática de leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en los individuos a los que se les administró 2 g por vía IV cada 8 horas durante 5 días, considerando que la función renal fue normal. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Como la ceftazidima y el avibactam no parecen someterse a un metabolismo hepático significativo, no se espera que el aclaramiento sistémico de cualquiera de los medicamentos sea alterado

significativamente por una insuficiencia hepática. Por tanto, no se recomienda un ajuste de la dosis de ceftazidima-avibactam para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

#### ***Pacientes de la tercera edad***

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

Después de la administración por vía IV de una dosis única de 500 mg de avibactam en una infusión de 30 minutos por vía IV, los ancianos tuvieron una vida media terminal más lenta de avibactam, que se puede atribuir a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal. No es necesario ajustar la dosis de ceftazidima-avibactam en pacientes de la tercera edad ( $\geq 65$  años de edad) con depuración de creatinina  $> 50$  mL/min.

#### ***Pacientes pediátricos***

La farmacocinética de ceftazidima y avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a  $< 18$  años de edad con infecciones sospechadas o confirmadas luego de una dosis única de ceftazidima 50 mg/kg y avibactam 12,5 mg/kg para pacientes que pesan  $< 40$  kg o Zavicefta® 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos) para pacientes con peso  $\geq 40$  kg. Las concentraciones plasmáticas de ceftazidima y avibactam fueron similares en las cuatro cohortes de edad del estudio (3 meses a  $< 2$  años, 2 a  $< 6$  años, 6 a  $< 12$  años y 12 a  $< 18$  años). Los valores de  $ABC_{0-t}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de ceftazidima y avibactam en las dos cohortes mayores (niños de 6 a  $< 18$  años), que tenían un muestreo farmacocinético más amplio, fueron similares a los observados en sujetos adultos sanos con función renal normal que recibieron el 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 agruparon con datos de farmacocinética de adultos (fase 1 a fase 3) para actualizar el modelo de farmacocinética poblacional, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el objetivo farmacocinético y farmacodinámico. Los resultados de estas simulaciones demostraron que los regímenes de dosis recomendados para pacientes pediátricos con IIAC, ITUc y HAP/VAP, incluidos los ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal, dan como resultado una exposición sistémica y valores de logro objetivo de PK/PD que son similares a los de los adultos en la dosis del Zavicefta® aprobado de 2 g/0,5 g administrado durante 2 horas, cada 8 horas.

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

Además, hay datos muy limitados en pacientes pediátricos de 3 meses a  $< 2$  años con insuficiencia renal ( $CrCL \leq 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), sin datos en insuficiencia renal grave de los ensayos clínicos pediátricos finalizados. Se utilizaron modelos farmacocinéticos poblacionales para ceftazidima y avibactam para realizar simulaciones para pacientes con insuficiencia renal.

#### ***Género***

La farmacocinética de ceftazidima-avibactam fue similar entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis por razón de sexo.

### ***Raza***

Con base en un análisis farmacocinético de población, ningún ajuste de dosis de ceftazidima-avibactam se requiere por motivos de raza.

## **5.3 Datos de seguridad preclínica**

### **Toxicología genética**

Para la ceftazidima, una prueba de Micronúcleo de ratón y una prueba de Ames fueron negativas para efectos mutagénicos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En los ensayos de genotoxicidad con avibactam no hubo inducción de mutación génica en las pruebas de mutación reversa bacteriana *in vitro* ni hubo indicios de genotoxicidad en una prueba *in vitro* de síntesis de ADN no programada en células de hígado de rata o en un ensayo de micronúcleo *in vitro* en Células de linfoma de ratón. En los linfocitos humanos cultivados, se observaron incrementos estadísticamente significativos en las aberraciones cromosómicas en una sola condición de tratamiento (44h de tiempo de cosecha, -S9). Como estos hallazgos no se replicaron en un estudio independiente, los resultados se consideran de relevancia biológica limitada. Cuando se administró hasta la dosis límite de 2 g / kg IV, avibactam fue negativo en un ensayo de micronúcleo *in vivo* en rata. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios de toxicología genética sobre ceftazidima-avibactam.

### **Toxicología de la reproducción**

Se han realizado estudios de reproducción con ceftazidima en ratones y ratas a dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. En conejos gestantes con exposiciones de avibactam aproximadamente 8 veces superiores a las observadas en seres humanos a 0,5 g tres veces al día, hubo un efecto significativo en el consumo de alimentos maternos y un ligero efecto en el peso fetal y leve retraso en la osificación de unos pocos huesos del feto. En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario ni en la fertilidad. Después de la administración de avibactam durante el embarazo y la lactancia en la rata, no hubo ningún efecto sobre la supervivencia, el crecimiento o el desarrollo de las crías, sin embargo hubo un aumento de la incidencia de dilatación de la pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las crías de rata en exposiciones en la madre mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas humanas. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva sobre ceftazidima-avibactam.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.2.

### **6.2 Instrucciones de uso, eliminación y manejo**

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

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

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

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

Cada vial es para un solo uso.

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

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

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

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

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

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

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

Consulte la Tabla 19 a continuación.

**Tabla 19 Preparación de Zavicefta® Dosis para adultos y pacientes pediátricos**

| <b>Dosis de Zavicefta (Ceftazidima)<sup>1</sup></b> | <b>Volumen para extraer del vial reconstituido</b>                                                                                                       | <b>Volumen final después de la dilución en la bolsa de infusión<sup>2</sup></b>                                                                                   | <b>Volumen final en la jeringa de infusión</b>                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 g                                                 | Contenido completo (aproximadamente 12 mL)                                                                                                               | 50 mL a 250 mL                                                                                                                                                    | 50 mL                                                                                                                                                               |
| 1 g                                                 | 6 mL                                                                                                                                                     | 25 mL a 125 mL                                                                                                                                                    | 25 mL a 50 mL                                                                                                                                                       |
| 0.75 g                                              | 4.5 mL                                                                                                                                                   | 19 mL a 93 mL                                                                                                                                                     | 19 mL a 50 mL                                                                                                                                                       |
| Todas las demás dosis                               | Volumen (mL) calculado según la dosis requerida:<br><br><b><math>\text{Dosis (mg de ceftazidima)} \div 167,3</math></b><br><b>mg / mL de ceftazidima</b> | El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la bolsa de infusión y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg / mL de ceftazidima) | El volumen (mL) variará según la disponibilidad del tamaño de la jeringa de infusión y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg / mL de ceftazidima) |

<sup>1</sup> Basado en el componente ceftazidima únicamente.

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