



## Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Ceftazidima/Avibactam  
Fecha de CDS reemplazado: 22 de Diciembre de 2015  
Fecha Efectiva: 15 de Enero de 2017  
Versión CDS: NA

### 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 para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.  
Neumonía adquirida en el hospital (NHA), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posología y método de administración

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) en un volumen de 100 mL a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes mayores de 18 años. El intervalo de dosificación es de 8 horas. Para pacientes con insuficiencia renal donde la depuración de creatinina es  $\leq 50$  mL/min, ver las recomendaciones de dosis en la Tabla 2.

### Duración del tratamiento

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

<b>Indicación</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Infección intra-abdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis	5-10 días <sup>1</sup>
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador.	7-14 días

<sup>1</sup>La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta<sup>®</sup> 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).

Para infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) incluyendo pielonefritis, la duración total del tratamiento podría aumentar a 14 días para los pacientes con bacteriemia.

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

### **Poblaciones especiales**

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

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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<sup>®</sup> para pacientes con una depuración de creatinina estimado de  $\leq 50$  mL/min se describen en la Tabla 2. La única información sobre la dosificación de Zavicefta<sup>®</sup> 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 debe seguir las directrices locales/de la etiqueta local 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.

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal\*

Depuración de creatinina estimada (mL/min) <sup>a</sup>	Régimen de dosificación recomendado de ceftazidima/avibactam	Tiempo de infusión (horas)	Frecuencia de dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas
30-16	750 mg/187,5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187,5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187,5 mg <sup>b</sup>	2	Cada 48 horas

<sup>a</sup> La depuración de creatinina es calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

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

\* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelo Farmacocinético.

En pacientes con insuficiencia renal se aconseja el seguimiento de la depuración de creatinina, ya que en algunos pacientes, especialmente cuando se inicia la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

#### **Hemodiálisis**

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta<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) no han sido establecidas (ver sección 4.2).

#### **Método de administración**

Zavicefta<sup>®</sup> es administrado por infusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de infusión de 100 mL (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<sup>®</sup> 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.

#### **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<sup>®</sup> (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta<sup>®</sup> deben de ser investigados para esta posibilidad.

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

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

- 2 g de polvo para solución para infusión

Ceftazidima 2 g contiene 4,52 mmol de sodio por vial; y

-500 mg polvo para solución para infusión

Avibactam 500 mg contiene 1,92 mmol de sodio por vial

#### **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 antagonico *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 embrionofetal 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<sup>®</sup> (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 anomalías de laboratorio clínicamente significativas o potenciales, y se definen de acuerdo a 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 3. Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos**

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

<sup>1</sup>Ver sección 4.4

## 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 ( $\% fT > MIC$  de ceftazidima-avibactam) para ceftazidima y el porcentaje de tiempo de la concentración libre de medicamento por encima de un umbral de concentración durante el intervalo de dosis ( $\% fT > C_T$ ) para avibactam.

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

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

### **Infecciones intra-abdominales complicadas**

Microorganismos Gram-negativos

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

### **Infecciones del tracto urinario complicadas**

Microorganismos Gram-negativos

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

### **Neumonía adquirida en el hospital, 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: methicilin-resistant *staphylococuss aureus*).

### Eficacia y seguridad clínica

#### Infecciones intra-abdominales complicadas

Un total de 1058 adultos con infecciones intra-abdominales 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 4 a continuación.

**Tabla 4. Tasa de curación clínica en la TOC (análisis de la población MITT y CE - RECLAIM)**

Conjunto de análisis 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 5 a continuación.

**Tabla 5. 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		N	Meropenem (N=410)		n
	CAZ-AVI + MTZ (N=413)			Velocidad de curación (%)	Número de curaciones clínicas	
	Velocidad de curación (%)	Número de curaciones clínicas				
<i>Enterobacteriaceae</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>Pseudomonas aeruginosa</i>	85,7	30	35	94,4	34	36

Otros 432 adultos con infecciones intra-abdominales 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 6).

**Tabla 6 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 7 a continuación.

**Tabla 7 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>Enterobacteriaceae</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>Pseudomonas aeruginosa</i>	82,4	14	17	85,0	17	20

#### Infecciones del tracto urinario complicadas

Un total de 1020 adultos con infección urinaria complicada documentada (cUTI) (737 con pielonefritis aguda y 283 con cUTI 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 cUTI, 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 105 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 8. Tasa de respuesta microbiológica favorable por paciente en TOC (conjunto de análisis de RECAPTURE mMITT)**

		CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Diferencia (%) (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 9 a continuación.

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

### 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

demonstraron 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 10 a continuación.

**Tabla 10. 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 11 y 12.

**Tabla 11. 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					
	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	N	Tasa de curación (%)	Número de curaciones clínicas	n
<i>Enterobacteriaceae</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

**Tabla 11. 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>Serratia marcescens</i>	73,3	11	15	92,3	12	13
<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 12. Respuesta microbiológica por-patógeno en TOC por (frecuencia combinada de  $\geq 10$ ) 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>Enterobacteriaceae</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>Pseudomonas aeruginosa</i>	37,9	22	58	38,3	18	47
<i>Haemophilus influenzae</i>	87,5	14	16	92,0	23	25

## 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® 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 seguridad y eficacia de Zavicefta<sup>®</sup> en pacientes pediátricos ( $<18$  años de edad) no han sido establecidas.

### ***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 y el concentrado resultante debe entonces ser diluido inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido que está libre de cualquier partícula.

Técnicas asépticas estándar deberán utilizarse para la preparación de la solución y administración.

1. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco e inyectar 10 mL de agua estéril para inyección.
2. Retirar la aguja y agitar el frasco para obtener una solución clara.

3. No introducir una aguja de alivio de aire hasta que el producto se haya disuelto. Insertar una aguja de alivio de aire a través del tapón del frasco para aliviar la presión interna.
4. Transferir el contenido completo (aproximadamente 12,0 mL) de la solución resultante a una bolsa de infusión inmediatamente. Pueden lograrse dosis reducidas mediante la transferencia de un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de infusión, en base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167,3 mg/mL y 41,8 mg/mL, respectivamente. Una dosis de 1000 mg/250 mg o 750 mg/187,5 mg se consigue con alícuotas de 6,0 mL o de 4,5 mL, respectivamente.

Nota: Para preservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja de alivio de aire no sea insertada a través del tapón del frasco antes de que se disuelva el producto.

Los frascos de polvo de ceftazidima-avibactam deben reconstituirse con 10 mL de agua estéril para inyección, seguido por agitación hasta que el contenido se disuelva. La bolsa de infusión puede ser cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%), cloruro de sodio 4,5 mg/mL y solución de dextrosa 25 mg/mL para inyección (0,45% cloruro de sodio y 2,5% dextrosa) o solución de lactato de Ringer. Una bolsa de infusión de 100 mL se puede utilizar para preparar la infusión, con base en los requisitos de volumen del paciente. El intervalo total entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la infusión intravenosa no debe superar los 30 minutos.

Cada frasco es para un sólo uso.

Todos los productos no utilizados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.