

Ref.:RF1101246/18

PRS/AMM/jcs

RESOLUCIÓN EXENTA N°

Santiago, 3492 05.09.2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la Resolución Exenta RW N° 16777, de fecha 31 de julio de 2019, por la que se autorizó registro sanitario para el producto farmacéutico ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, Registro Sanitario N° F-24968/19, concedido a Pfizer Chile S.A.; la carta de Pfizer Chile S.A., de fecha 16 de agosto de 2019, por la que solicita rectificación de la denominación del producto farmacéutico; el informe técnico de rectificación N° M-319, de fecha 22 de agosto de 2019;

CONSIDERANDO: Que la rectificación solicitada, ha sido motivada por error en la emisión de la resolución de registro; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96° del Código Sanitario; el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéutico, aprobado por el Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **RECTIFÍCASE** la Resolución Exenta RW N° N° 16777, de fecha 31 de julio de 2019 y sus anexos, en el siguiente sentido:

Donde dice

ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Debe decir

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

2.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional, folleto de información al paciente y especificaciones de producto terminado aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud y cumplir con lo establecido en la resolución genérica N° 1260/2000.

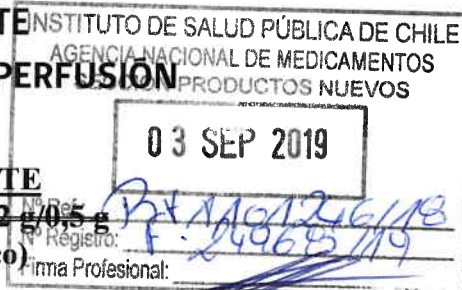
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

RECEPTO, REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**
Zavicefta 2/0,5 Polvo para Solución para Perfusión 2 g/0,5 g
(Ceftazidima Pentahidrato y Avibactam Sódico)**Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:**

- Este folleto contiene un resumen de información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su doctor o químico-farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. COMPOSICIÓN

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 (consulte la Sección 12).

Excipientes:

Carbonato de sodio **estéril**

2. CLASIFICACIÓN

Zavicefta polvo para solución para perfusión 2 g/0,5 g es un antibacteriano para uso sistémico.

3. INDICACIONES

Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (consulte la Sección 6):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc)
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).
- Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento.

Se debe considerar la guía oficial sobre la administración apropiada de agentes antibacterianos. Administrar en combinación con metronidazol para el tratamiento de la IIAc.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**4. DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de Zavicefta es de 1 vial. Cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam los que se administran por perfusión intravenosa (I.V.) en un volumen de 100 mL, a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes de 18 años o mayores. El tratamiento se repite cada 8 horas. Para pacientes con deterioro renal con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min, consulte las recomendaciones de dosificación en la Tabla 2.

Duración del tratamiento

Tabla 1 Resumen de la duración del tratamiento por indicación o afección

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis	5-10 días
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento	Depende de la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente

La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso y oral. El plazo para cambiar de Zavicefta intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero, por lo general, se puede cambiar después de aproximadamente 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima/avibactam en ensayos clínicos fue de 5 días).

En cuanto a la infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis, la duración total del tratamiento puede aumentar a 14 días en pacientes con bacteriemia.

La duración del tratamiento debe guiarse por la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Poblaciones especiales**Pacientes de la tercera edad**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de la tercera edad (≥ 65 años). Se debe ajustar el régimen de dosis si se presenta deterioro renal.

Pacientes con deterioro renal

Se recomienda el siguiente ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal (consulte la Sección 6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



El ajuste de dosis de Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) estimada ≤ 50 mL/min se describe a continuación en la Tabla 2. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis se encuentra en el contexto de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima/avibactam debe seguir la norma y los lineamientos locales de la dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima, la dosis de ceftazidima/avibactam sería de 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con deterioro renal*

CrCL Estimada (mL/min) ^a	Pauta Recomendada Ceftazidima/Avibactam	Posológica	Tiempo de perfusión (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 ^b		2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187,5 mg ^b		2	Cada 48 horas

^a Depuración de creatinina (CrCl) calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

^b Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por eso, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.

* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelado PK.

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

Hemodiálisis

Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por eso, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.

Hemofiltración

No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis Peritoneal

No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con deterioro hepático



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático. Se recomienda realizar un monitoreo clínico cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (<18 años de edad).

Método de administración

Zavicefta se administra por perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de 100 mL (consulte la Sección 12).

Reconstitución y Compatibilidad

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de su administración consulte la Sección 12.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes mostrados en la Sección 1.

Hipersensibilidad a la clase de antibacterianos de cefalosporina.

Hipersensibilidad inmediata y severa (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano β -lactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con todos los agentes antibacterianos β -lactámicos, se han informado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con Zavicefta e iniciar las medidas de urgencia adecuadas.

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

Limitación de los datos clínicos

La administración de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones por Gram-negativos aerobios en las que las opciones terapéuticas son limitadas debería realizarse solamente después de consultar a un médico con experiencia en el manejo terapéutico de enfermedades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



infecciosas. La administración de ceftazidima/avibactam para tratar estas infecciones se basa en las extrapolaciones PK/PD: no se han realizado estudios clínicos.

Diarrea asociada a *Clostridium Difficile*

Se ha informado colitis asociada a agentes antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido ceftazidima/avibactam, y estas pueden variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Zavicefta (consulte la Sección 9). Se deben considerar la interrupción de la terapia con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristálsis.

Pacientes con deterioro renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo tanto, se debe reducir la dosis según el grado de deterioro renal. Se debe monitorear atentamente la seguridad y eficacia en los pacientes con deterioro renal. En ocasiones, se han informado secuelas neurológicas, incluyendo temblores, mioclonías, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma, con la administración de ceftazidima cuando la dosis no se ha reducido en pacientes con deterioro renal (consulte la Sección 4).

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

El tratamiento concurrente con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera negativa la función renal.

Organismos no susceptibles

La administración prolongada puede provocar un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencia no medicamentosa

Ceftazidima no interfiere con los análisis de glucosuria basados en enzimas, pero podría haber una leve interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (de Benedict, de Fehling y Clinitest).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



Seroconversión de la Prueba de Antiglobulina Directa (DAGT, por sus siglas en inglés o Prueba de Coombs) y posible riesgo de anemia hemolítica

La administración de cefalosporina puede provocar el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la compatibilidad cruzada de sangre y/o puede provocar anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos. Si bien la seroconversión de la DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (consulte la Sección 9). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se pudiese producir anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Se debe investigar a los pacientes que presentaron anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta para determinar esta posibilidad.

Dieta con control de sodio

Para los pacientes que están bajo una dieta con control de sodio, se debe considerar la siguiente información importante sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam:

- 2 g polvo para solución para perfusión

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

- 500 mg polvo para solución para perfusión

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

En total, contiene 6,44 mmoles de sodio (aproximadamente 148 mg)

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existen datos clínicos limitados sobre la administración de ceftazidima/avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embriofetal en animales realizados con ceftazidima o avibactam no sugieren efectos dañinos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Luego de la administración de avibactam durante el embarazo y el período de lactancia de ratas a exposiciones maternas mayores que o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos, se presentaron cambios menores en la morfología del riñón y los uréteres de las crías de ratas.

Ceftazidima/avibactam no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y solo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

**Lactancia**

No hay datos sobre la excreción de ceftazidima/avibactam en la leche humana. Ceftazidima se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche humana. Las mujeres que están amamantando deben tratarse con ceftazidima-avibactam solo si está claramente indicada. En tal caso se recomienda la interrupción del amamantamiento.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad de seres humanos. Los estudios con ceftazidima o avibactam en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad.

8. INTERACCIONES

El tratamiento concurrente con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera negativa la función renal (consulte la Sección 6).

Cloranfenicol es un antagonista *in vitro* a ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero si se propone la administración concurrente de ceftazidima/avibactam con cloranfenicol, se debe considerar la posibilidad de antagonismo.

Avibactam no mostró una inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron una inducción *in vitro* del citocromo P450 en el rango de exposición de relevancia clínica. Avibactam y ceftazidima no inhiben los transportadores renales o hepáticos importantes en el rango de exposición de relevancia clínica, por lo tanto, la posibilidad de interacción medicamentosa por medio de estos mecanismos es considerada baja.

In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podría contribuir a la captación activa desde el compartimento sanguíneo y, por ende, a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente del OAT) inhibe esta captación de un 56% a un 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando se dosifica de forma simultánea. Debido a que no se ha realizado un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid, no se recomienda su dosificación de forma simultánea.

9. REACCIONES ADVERSAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, se trató con Zavicefta a 2024 pacientes adultos. Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta fueron prueba de Coombs directa positiva, náuseas y diarrea. En general, estas fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron diferencias significativas a nivel clínico en el perfil de seguridad de las indicaciones.

Se informaron las siguientes reacciones adversas con ceftazidima sola y/o se identificaron durante los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y con la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se derivan a partir de reacciones adversas y/o alteraciones en los resultados de laboratorio potencial y clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

- Muy común ($\geq 1/10$)
- Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)
- Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$)
- Muy rara ($< 1/10.000$)
- Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Si no se observó un evento en la combinación general de los estudios Fase 2 y Fase 3, pero el evento era una reacción adversa al medicamento (RAM) conocida a ceftazidima sola, se utilizó la categoría de frecuencia de ceftazidima sola (incluida la categoría desconocida).

Tabla 3 Frecuencia de las Reacciones Adversas por Clasificación por Órganos y Sistemas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común	Común	Poco común	Muy rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluidas la candidiasis vulvovaginal y la candidiasis oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Colitis pseudomembranosa		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Prueba de Coombs directa positiva	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	Parestesia		



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Disgeusia	
	Dolor abdominal		
	Náuseas		
	Vómitos		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanino aminotransferasa		Ictericia
	Aumento de aspartato aminotransferasa		
	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre		
	Aumento de gamma- glutamyltransferasa		
	Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular		Necrólisis epidérmica tóxica
	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson
	Prurito		Eritema multiforme
			Angioedema
Trastornos renales y urinarios			Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
		Aumento de la creatinina en sangre	Nefritis tubulointersticial
		Aumento de la urea en la sangre	
		~~Lesión~~ Insuficiencia renal aguda	

Trastornos Trombosis en el lugar



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



generales y
alteraciones en el
lugar de la
administración

de la perfusión

Flebitis en el lugar de
la perfusión

Pirexia

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir ni para operar maquinaria. Sin embargo, es posible que ocurran reacciones adversas (p. ej., mareos) que puedan influir en la capacidad de conducir y operar máquinas (consulte la Sección 9).

11. SOBREDOSIS

La sobredosis con ceftazidima/avibactam es poco probable, aunque podría ocurrir una sobredosis en los pacientes con deterioro renal moderado a severo y con enfermedad renal en estado terminal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis (consulte la Sección 6). La sobredosificación con ceftazidima/avibactam puede provocar secuelas neurológicas, incluidas encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima.

El tratamiento para la sobredosis debe cumplir con los estándares de la práctica médica local. Ceftazidima y avibactam se pueden eliminar parcialmente por medio de hemodiálisis. **Los niveles séricos de ceftazidima, pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



12. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

12.1 Lista de Excipientes

Carbonato de sodio estéril

12.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los que se mencionan en la sección 13.

12.3 Período de eficacia

Polvo seco:

36 meses cuando se almacena a temperatura no mayor a 30 °C.

Después de la reconstitución:

El vial reconstituido se debe utilizar de inmediato.

Después de la dilución:

Una vez preparada la solución intravenosa con los diluyentes que se detallan en la Sección 6.6, debe administrarse dentro de las 12 horas después de la preparación. La estabilidad química y física en uso se demostró por hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Una vez removido de la refrigeración el producto diluido debe almacenarse a temperatura ambiente y utilizarse dentro de 12 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato. Si no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

12.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a temperatura no mayor a 30 °C.

Almacene en el empaque original, para protegerlo de la luz.

Para ver las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, consulte la Sección 12.3.

12.5 Naturaleza y contenido del envase

LL-PLD_Chi_AZ CDS 15Jan2017_v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



Vial de vidrio de 20 mL (Tipo I) cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sello de aluminio con una tapa levadiza flip-off. En estuche de cartón con folleto de información al paciente.

13. INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyección y el concentrado resultante se debe diluir de inmediato antes de administrar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

1. Introduzca la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte 10 mL de agua estéril para inyección.
2. Retire la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja de liberación de gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja de liberación de gas a través del cierre del vial para reducir la presión interna.
4. Inmediatamente, transfiera la totalidad del contenido (aproximadamente 12,0 mL) de la solución resultante a una bolsa de perfusión. Las dosis reducidas se pueden lograr mediante la transferencia de un volumen adecuado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, con base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167,3 mg/mL y 41,8 mg/mL, respectivamente. Se alcanza una dosis de 1000 mg/250 mg o de 750 mg/187,5 mg con alícuotas de 6,0 mL o 4,5 mL, respectivamente.

Nota: Para conservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja de liberación de gas no se inserte a través del cierre del vial antes de que el producto esté disuelto.

Los viales de ceftazidima/avibactam polvo se deben reconstituir con 10 mL de agua estéril para inyección y luego agitar hasta que el contenido se disuelva. Una bolsa de perfusión puede contener cualquiera de los siguientes elementos: solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%), solución para inyección de dextrosa 50 mg/mL (al 5%), solución para inyección de cloruro de sodio 4,5 mg/mL y dextrosa 25 mg/mL (cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5%) o solución de Ringer Lactato. Con base en los requisitos de volumen del paciente, se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 mL para preparar la perfusión. El intervalo de tiempo total entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Cada vial es exclusivo para un único uso.

LL-PLD_Chi_AZ CDS.15Jan2017_v1.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN



Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS con fecha 15Ene2017

No repita el tratamiento sin consultar antes con su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Para mayor información acerca de Zavicefta ~~2 g/0,5 g~~ polvo para solución para perfusión 2 g/0,5 g, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
Zavicefta ~~Polvo para Solución para Perfusión 2 g/0,5 g~~
Liofilizado para solución inyectable
(Ceftazidima Pentahidrato y Avibactam Sódico)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS

02 AGO 2019

N° Ref.: RF1101246/18
N° Registro: F-24968/19
Firma Profesional: _____

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento:

- Este folleto contiene un resumen de información importante acerca de su tratamiento.
- Guarde este folleto. Tal vez quiera volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su doctor o químico-farmacéutico.
- Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. COMPOSICIÓN

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 (consulte la Sección 12).

Excipientes:

Carbonato de sodio estéril

2. CLASIFICACIÓN

Zavicefta polvo para solución para perfusión 2 g/0,5 g es un antibacteriano para uso sistémico.

3. INDICACIONES

Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (consulte la Sección 6):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc)
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).
- Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento.

Se debe considerar la guía oficial sobre la administración apropiada de agentes antibacterianos. Administrar en combinación con metronidazol para el tratamiento de la IIAc.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

4. DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Zavicefta es de 1 vial. Cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam los que se administran por perfusión intravenosa (I.V.) en un volumen de 100 mL, a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes de 18 años o mayores. El tratamiento se repite cada 8 horas. Para pacientes con deterioro renal con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min, consulte las recomendaciones de dosificación en la Tabla 2.

Duración del tratamiento

Tabla 1 Resumen de la duración del tratamiento por indicación o afección

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis	5-10 días
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento	Depende de la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente

La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso y oral. El plazo para cambiar de Zavicefta intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero, por lo general, se puede cambiar después de aproximadamente 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima/avibactam en ensayos clínicos fue de 5 días).

En cuanto a la infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis, la duración total del tratamiento puede aumentar a 14 días en pacientes con bacteriemia.

La duración del tratamiento debe guiarse por la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de la tercera edad (≥ 65 años). Se debe ajustar el régimen de dosis si se presenta deterioro renal.

Pacientes con deterioro renal

Se recomienda el siguiente ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal (consulte la Sección 6).

LL-PLD_Chi_AZ CDS 15Jan2017_v1.0



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



El ajuste de dosis de Zavicefta para pacientes con una depuración de creatinina (CrCL) estimada ≤ 50 mL/min se describe a continuación en la Tabla 2. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes que requieren diálisis se encuentra en el contexto de la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima/avibactam debe seguir la norma y los lineamientos locales de la dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima, la dosis de ceftazidima/avibactam sería de 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con deterioro renal*

CrCL Estimada (mL/min) ^a	Pauta Posológica Recomendada Ceftazidima/Avibactam	Tiempo de perfusión (horas)	Frecuencia de Dosificación de (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 ^b	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187,5 mg ^b	2	Cada 48 horas

^a Depuración de creatinina (CrCL) calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

^b Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por eso, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.

* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelado PK.

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

Hemodiálisis

Ceftazidima y avibactam son hemodializables; por eso, Zavicefta se debe administrar después de la hemodiálisis los días en que se realice.

Hemofiltración

No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis Peritoneal

No hay información suficiente para hacer recomendaciones sobre ajustes de dosis específicos para pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con deterioro hepático



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático. Se recomienda realizar un monitoreo clínico cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (<18 años de edad).

Método de administración

Zavicefta se administra por perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de 100 mL (consulte la Sección 12).

Reconstitución y Compatibilidad

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de su administración consulte la Sección 12.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes mostrados en la Sección 1.

Hipersensibilidad a la clase de antibacterianos de cefalosporina.

Hipersensibilidad inmediata y severa (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano β -lactámico (p. ej., penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con todos los agentes antibacterianos β -lactámicos, se han informado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con Zavicefta e iniciar las medidas de urgencia adecuadas.

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

Limitación de los datos clínicos

La administración de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones por Gram-negativos aerobios en las que las opciones terapéuticas son limitadas debería realizarse solamente después de consultar a un médico con experiencia en el manejo terapéutico de enfermedades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



infecciosas. La administración de ceftazidima/avibactam para tratar estas infecciones se basa en las extrapolaciones PK/PD: no se han realizado estudios clínicos.

Diarrea asociada a *Clostridium Difficile*

Se ha informado colitis asociada a agentes antibacterianos y colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluido ceftazidima/avibactam, y estas pueden variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de Zavicefta (consulte la Sección 9). Se deben considerar la interrupción de la terapia con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristálsis.

Pacientes con deterioro renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo tanto, se debe reducir la dosis según el grado de deterioro renal. Se debe monitorear atentamente la seguridad y eficacia en los pacientes con deterioro renal. En ocasiones, se han informado secuelas neurológicas, incluyendo temblores, mioclonías, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma, con la administración de ceftazidima cuando la dosis no se ha reducido en pacientes con deterioro renal (consulte la Sección 4).

Se recomienda monitorear con frecuencia la depuración de creatinina estimada en pacientes con función renal deteriorada, ya que en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que se encuentran en la etapa inicial de la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede variar rápidamente.

El tratamiento concurrente con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera negativa la función renal.

Organismos no susceptibles

La administración prolongada puede provocar un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (p. ej., enterococos, hongos), lo que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencia no medicamentosa

Ceftazidima no interfiere con los análisis de glucosuria basados en enzimas, pero podría haber una leve interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (de Benedict, de Fehling y Clinitest).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



Seroconversión de la Prueba de Antiglobulina Directa (DAGT, por sus siglas en inglés o Prueba de Coombs) y posible riesgo de anemia hemolítica

La administración de cefalosporina puede provocar el desarrollo de una prueba de antiglobulina directa positiva (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la compatibilidad cruzada de sangre y/o puede provocar anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos. Si bien la seroconversión de la DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en los estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (consulte la Sección 9). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se pudiese producir anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Se debe investigar a los pacientes que presentaron anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta para determinar esta posibilidad.

Dieta con control de sodio

Para los pacientes que están bajo una dieta con control de sodio, se debe considerar la siguiente información importante sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam:

- 2 g polvo para solución para perfusión

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

- 500 mg polvo para solución para perfusión

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

En total, contiene 6,44 mmoles de sodio (aproximadamente 148 mg)

7. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Existen datos clínicos limitados sobre la administración de ceftazidima/avibactam en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrionario en animales realizados con ceftazidima o avibactam no sugieren efectos dañinos en exposiciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas. Luego de la administración de avibactam durante el embarazo y el período de lactancia de ratas a exposiciones maternas mayores que o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos, se presentaron cambios menores en la morfología del riñón y los uréteres de las crías de ratas.

Ceftazidima/avibactam no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y solo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

Lactancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



No hay datos sobre la excreción de ceftazidima/avibactam en la leche humana. Ceftazidima se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche humana. Las mujeres que están amamantando deben tratarse con ceftazidima-avibactam solo si está claramente indicada. En tal caso se recomienda la interrupción del amamantamiento.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad de seres humanos. Los estudios con ceftazidima o avibactam en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad.

8. INTERACCIONES

El tratamiento concurrente con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej., furosemida) puede afectar de manera negativa la función renal (consulte la Sección 6).

Cloranfenicol es un antagonista *in vitro* a ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero si se propone la administración concurrente de ceftazidima/avibactam con cloranfenicol, se debe considerar la posibilidad de antagonismo.

Avibactam no mostró una inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron una inducción *in vitro* del citocromo P450 en el rango de exposición de relevancia clínica. Avibactam y ceftazidima no inhiben los transportadores renales o hepáticos importantes en el rango de exposición de relevancia clínica, por lo tanto, la posibilidad de interacción medicamentosa por medio de estos mecanismos es considerada baja.

In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podría contribuir a la captación activa desde el compartimento sanguíneo y, por ende, a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente del OAT) inhibe esta captación de un 56% a un 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando se dosifica de forma simultánea. Debido a que no se ha realizado un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid, no se recomienda su dosificación de forma simultánea.

9. REACCIONES ADVERSAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, se trató con Zavicefta a 2024 pacientes adultos. Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta fueron prueba de Coombs directa positiva, náuseas y diarrea. En general, estas fueron de intensidad leve o moderada. No se observaron diferencias significativas a nivel clínico en el perfil de seguridad de las indicaciones.

Se informaron las siguientes reacciones adversas con ceftazidima sola y/o se identificaron durante los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y con la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se derivan a partir de reacciones adversas y/o alteraciones en los resultados de laboratorio potencial y clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

- Muy común ($\geq 1/10$)
- Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)
- Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$)
- Muy rara ($< 1/10.000$)
- Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Si no se observó un evento en la combinación general de los estudios Fase 2 y Fase 3, pero el evento era una reacción adversa al medicamento (RAM) conocida a ceftazidima sola, se utilizó la categoría de frecuencia de ceftazidima sola (incluida la categoría desconocida).

Tabla 3 Frecuencia de las Reacciones Adversas por Clasificación por Órganos y Sistemas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común	Común	Poco común	Muy rara	Desconocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluidas la candidiasis vulvovaginal y la candidiasis oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Colitis pseudomembranosa		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Prueba de Coombs directa positiva	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	Parestesia		



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Disgeusia
	Dolor abdominal	
	Náuseas	
	Vómitos	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanino aminotransferasa	Ictericia
	Aumento de aspartato aminotransferasa	
	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	
	Aumento de gamma- glutamyltransferasa	
	Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Necrólisis epidérmica tóxica
	Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson
	Prurito	Eritema multiforme
		Angioedema
		Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en sangre
		Nefritis tubulointersticial
		Aumento de la urea en la sangre
		~~Lesión~~ Insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la	Trombosis en el lugar de la perfusión	
	Flebitis en el lugar de	



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



administración

la perfusión

Pirexia

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios acerca del efecto sobre la capacidad para conducir ni para operar maquinaria. Sin embargo, es posible que ocurran reacciones adversas (p. ej., mareos) que puedan influir en la capacidad de conducir y operar máquinas (consulte la Sección 9).

11. SOBREDOSIS

La sobredosis con ceftazidima/avibactam es poco probable, aunque podría ocurrir una sobredosis en los pacientes con deterioro renal moderado a severo y con enfermedad renal en estado terminal, incluidos pacientes sometidos a hemodiálisis (consulte la Sección 6). La sobredosificación con ceftazidima/avibactam puede provocar secuelas neurológicas, incluidas encefalopatía, convulsiones y coma, debido al componente de ceftazidima.

El tratamiento para la sobredosis debe cumplir con los estándares de la práctica médica local. Ceftazidima y avibactam se pueden eliminar parcialmente por medio de hemodiálisis. **Los niveles séricos de ceftazidima, pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



12. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

12.1 Lista de Excipientes

Carbonato de sodio estéril

12.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los que se mencionan en la sección 13.

12.3 Período de eficacia

Polvo seco:

36 meses cuando se almacena a temperatura no mayor a 30 °C.

Después de la reconstitución:

El vial reconstituido se debe utilizar de inmediato.

Después de la dilución:

Una vez preparada la solución intravenosa con los diluyentes que se detallan en la Sección 6.6, debe administrarse dentro de las 12 horas después de la preparación. La estabilidad química y física en uso se demostró por hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Una vez removido de la refrigeración el producto diluido debe almacenarse a temperatura ambiente y utilizarse dentro de 12 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato. Si no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

12.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a temperatura no mayor a 30 °C.

Almacene en el empaque original, para protegerlo de la luz.

Para ver las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido y diluido, consulte la Sección 12.3.

12.5 Naturaleza y contenido del envase

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



Vial de vidrio de 20 mL (Tipo I) cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sello de aluminio con una tapa levadiza flip-off. En estuche de cartón con folleto de información al paciente.

13. INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

El polvo se debe reconstituir con agua estéril para inyección y el concentrado resultante se debe diluir de inmediato antes de administrar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución.

1. Introduzca la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte 10 mL de agua estéril para inyección.
2. Retire la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja de liberación de gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja de liberación de gas a través del cierre del vial para reducir la presión interna.
4. Inmediatamente, transfiera la totalidad del contenido (aproximadamente 12,0 mL) de la solución resultante a una bolsa de perfusión. Las dosis reducidas se pueden lograr mediante la transferencia de un volumen adecuado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, con base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167,3 mg/mL y 41,8 mg/mL, respectivamente. Se alcanza una dosis de 1000 mg/250 mg o de 750 mg/187,5 mg con alícuotas de 6,0 mL o 4,5 mL, respectivamente.

Nota: Para conservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja de liberación de gas no se inserte a través del cierre del vial antes de que el producto esté disuelto.

Los viales de ceftazidima/avibactam polvo se deben reconstituir con 10 mL de agua estéril para inyección y luego agitar hasta que el contenido se disuelva. Una bolsa de perfusión puede contener cualquiera de los siguientes elementos: solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (al 0,9%), solución para inyección de dextrosa 50 mg/mL (al 5%), solución para inyección de cloruro de sodio 4,5 mg/mL y dextrosa 25 mg/mL (cloruro de sodio al 0,45% y dextrosa al 2,5%) o solución de Ringer Lactato. Con base en los requisitos de volumen del paciente, se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 mL para preparar la perfusión. El intervalo de tiempo total entre el inicio de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Cada vial es exclusivo para un único uso.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE



Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS con fecha 15Ene2017

No repita el tratamiento sin consultar antes con su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Para mayor información acerca de Zavicefta ~~2 g/0,5 g polvo~~ **liofilizado** para solución **inyectable** ~~para perfusión~~, favor contactarse con el Departamento Médico de Pfizer Chile S.A., teléfono: 2-22412035.