

PRS/MMN/mmr
Nº Ref.:MT1700421/21

**MODIFICA A PFIZER CHILE S.A., RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO
PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, REGISTRO
SANITARIO Nº F-24968/19**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 6962/22
Santiago, 18 de marzo de 2022

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Pfizer Chile S.A., por la que solicita **aprobación de una nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**, registro sanitario Nº F-24968/19; el acuerdo de la Segunda Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, de fecha 25 de febrero de 2022; el Informe Técnico respectivo;

CONSIDERANDO: PRIMERO: Que, la información científica presentada permite avalar la modificación terapéutica, que consiste en una nueva indicación terapéutica y por tanto se procede a su aprobación como se detalla en la parte resolutive; **SEGUNDO:** Que, debido a la modificación terapéutica que se aprueba resulta necesaria la implementación de medidas de Farmacovigilancia, consistentes en una actualización del Plan de Manejo de Riesgos (PMR); y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE una **una nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**, registro sanitario Nº **F-24968/19**, inscrito a nombre de **Pfizer Chile S.A.**

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, lactantes (a partir de los 3 meses de edad), niños, y adolescentes:

- Infección intraabdominal complicada (IIAc), (en combinación con metronidazol).
- 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.

Tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con IIAc, ITUc o NAH/NAV.

2.- ESTABLÉCESE que en adelante las indicaciones terapéuticas autorizadas para este registro sanitario, consistirán en las descritas previamente.

3.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

4.-El titular de este registro sanitario debe presentar ante esta Autoridad, una actualización del Plan de Manejo de Riesgos (PMR), con el objeto de garantizar la seguridad de este producto farmacéutico. Es necesario que, durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, el PMR sea evaluado y actualizado periódicamente, a medida que se disponga de nueva información.

La actualización del PMR deberá ser enviado al Subdepartamento Farmacovigilancia conforme al formato e idioma dispuesto por este Instituto, a través del correo cenimef@ispch.cl o vía Gestión de Productos y Servicios, en un plazo de 45 días hábiles contados a partir de la fecha de publicación o disponibilidad de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIÓN Y REGISTRO DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Rossana Aliaga San Martín
Firmado Fielmente
Ministro de Fe

Rossana Aliaga San Martín

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
(Ceftazidima Pentahidrato y Avibactam Sódico)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
18 MAR 2022

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 13).

Excipientes: Carbonato de sodio estéril

2. CLASIFICACIÓN

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

3. INDICACIONES

Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, lactantes (a partir de los 3 meses de edad), niños, y adolescentes (consulte la Sección 6):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc), **(en combinación con metronidazol)**.
- 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.

Tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con IIAc, ITUc o NAH/NAV.

Se debe considerar la guía oficial sobre la administración apropiada de agentes antibacterianos.

4. DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de Zavicefta en adultos es de 1 vial, cada 8 horas. Cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam los que se administran por perfusión intravenosa (I.V.) durante 2 horas. La duración del tratamiento se muestra en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en pacientes adultos

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

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (IIAc) ^{a,b}	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluida la pielonefritis ^b	5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la	7-14 días

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

neumonía asociada a ventilación mecánica (NAH/NAV) ^b	
Bacteriemia asociada o que se sospecha que está asociada con las infecciones anteriores	La duración del tratamiento debe ser acorde con el sitio de la infección.
Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento ^{a,b}	Depende de la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente

^a Administrado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Administrado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c 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).

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

Dosis en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) >50 mL/min/1,73 m²

La dosis recomendada de Zavicefta en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta se administra cada 8 horas por vía intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración del tratamiento depende de la severidad, el lugar de la infección y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Tabla 2. Dosis en pacientes pediátricos con CrCL >50 mL/min/1,73 m² *

Tipo de infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento (días)
IIAc ^{a,b} O ITUc incluida la pielonefritis ^b O NAH/NAV ^b O Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento (OLT) ^{a,b}	6 meses a <18 años	50 mg/kg / 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g / 0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días ITUc: 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días OLT: Guiado por la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y el progreso clínico y bacteriológico del paciente ^d
	3 meses a <6 meses	40 mg/kg / 10 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas	

^a Administrado en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Administrado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye el tratamiento intravenoso más oral.

^d Información con la administración de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada.

* Calculado utilizando la fórmula de Schwartz a la cabecera de pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m²).

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).

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 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta para pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con deterioro renal* (CrCL ≤ 50 mL/min)

Grupo etario	CrCL Estimada (mL/min) ^a	Pauta Posológica Recomendada Ceftazidima/Avibactam ^b	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos	31-50	1 g / 0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g / 0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
	6 a 15	0,75 g / 0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
	Enfermedad Renal Terminal incluyendo en hemodiálisis. ^c	0,75 g / 0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años	31-50	25 mg/kg / 6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g / 0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg / 4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g / 0,1875 g	Cada 12 horas	2 horas
	6-15	18,75 mg/kg / 4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g / 0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
	Enfermedad Renal Terminal incluyendo en hemodiálisis. ^c	18,75 mg/kg / 4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g / 0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

^a CrCL calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de Schwartz a la cabecera para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m²).

^b Recomendaciones de dosis se basan en el modelado PK.

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

Dosificación en pacientes pediátricos <2 años con una depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

Tabla 4: Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL¹ estimado ≤ 50 mL/min/1,73 m²

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

¹ Calculado utilizando la fórmula de Schwartz a la cabecera.

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

No existe información suficiente para recomendar un régimen de dosis para pacientes pediátricos < 2 años con una CrCL < 16 mL/min/1,73 m².

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

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

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

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

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (<18 años) no se ha establecido para la NAH/NAV y se basa en extrapolación (consulte la Sección 6).

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

Método de administración

En adultos, Zavicefta se administra por perfusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de perfusión apropiado (consulte la Sección 13). En pacientes pediátricos, se puede ajustar el volumen de la perfusión (consulte la Sección 13).

Reconstitución y Compatibilidad

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de su administración consulte la Sección 13.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

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

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad con NAH/NAV se extrapola de adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética/farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

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 peristalsis.

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 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.

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 cefalosporinas 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:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Esta cantidad corresponde al sodio combinado del avibactam sódico y al excipiente de carbonato de sodio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

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

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

En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, se trató con Zavicefta a 2024 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

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

Muy común ($\geq 1/10$)Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)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 5 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		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Disgeusia		
Trastornos hepato biliares		Aumento de alanino aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de gamma-glutamyltransferasa Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular			Necrólisis epidérmica tóxica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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

Insuficiencia renal aguda

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Trombosis en el lugar de la perfusión

Flebitis en el lugar de la perfusión

Pirexia

* Consulte la sección 6

Población pediátrica

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

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.

12. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

12.1 Lista de Excipientes

Carbonato de sodio estéril

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**12.2 Incompatibilidades**

No se ha establecido la compatibilidad de Zavicefta con otros medicamentos. Zavicefta no debe mezclarse ni añadirse físicamente a soluciones que contengan otros medicamentos, excepto los diluyentes mencionados en la sección 13.

12.3 Periodo 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:*Bolsas de perfusión:*

Una vez preparada la solución intravenosa con los diluyentes que se detallan en la sección 13, 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 de 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.

Jeringas de perfusión:

La estabilidad química y física en uso se demostró por hasta 6 horas a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe administrar de inmediato, a menos que la reconstitución y dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la administración son responsabilidad del usuario y no pueden exceder las 6 horas a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C.

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

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. La solución reconstituida debe usarse para preparar la solución para perfusión final dentro de los 30 minutos posteriores a la punción inicial del vial. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

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

Se deben utilizar técnicas asépticas estándar para preparar y administrar la solución. Las dosis se pueden preparar en una bolsa de perfusión de tamaño adecuado o en una jeringa de perfusión.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

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

Cada vial es de un solo uso.

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

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

NOTA: El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución de perfusión con una concentración final de 8 - 40 mg/mL de ceftazidima.

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

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

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

- Bolsa de perfusión: Diluya más la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado de forma apropiada de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga cualquiera de los siguientes: solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (al 5%), solución inyectable de cloruro de sodio 4,5 mg/mL y solución inyectable de dextrosa 25 mg/mL (cloruro sódico al 0,45% y dextrosa al 2,5%) o solución de Ringer lactato.
- Jeringa de perfusión: Diluya más la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado adecuadamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) o solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%) solución inyectable) a una jeringa para perfusión.

Consulte la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 Preparación de Zavicefta para dosis adultos y pediátricos en BOLSA DE PERFUSIÓN o JERINGA DE PERFUSIÓN

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

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDSv8.0

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**