

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Tras la reconstitución, 1 ml de la solución contiene 167,3 mg de ceftazidima y 41,8 mg de avibactam (ver sección 6.6).

Excipiente con efecto conocido: cada vial contiene 6,44 mmol de sodio (aproximadamente 148 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo blanco a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavicefta está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver las secciones 4.4 y 5.1):

- Infección intraabdominal complicada (IIAc)
- Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)

Zavicefta está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Se recomienda el uso de Zavicefta para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas sólo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas (ver sección 4.4).

Posología

La Tabla 1 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para pacientes con aclaramiento de creatinina estimado (CrCL) ≥ 51 ml/min (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tabla 1 Dosis intravenosa recomendada para pacientes con CrCL estimado ≥ 51 ml/min¹

Tipo de infección	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIA complicada ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 días
ITU complicada, incluyendo pielonefritis ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 días ⁴
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo NAV ³	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 días
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas ^{2,3}	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A determinar según la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente ⁵

¹ CrCL estimado usando la fórmula Cockcroft-Gault

² Uso en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaeróbicos que puedan contribuir al proceso infeccioso

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

⁴ La duración total mostrada puede incluir Zavicefta intravenosa seguida de una terapia oral adecuada

⁵ La experiencia con el uso de Zavicefta durante más de 14 días es muy limitada

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL estimado ≥ 51 - ≤ 80 ml/min) (ver sección 5.2).

La Tabla 2 muestra los ajustes de la dosis recomendada en pacientes con CrCL estimado ≤ 50 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2 Dosis intravenosa recomendada en pacientes con CrCL estimado ≤ 50 ml/min¹

CrCL estimado (ml/min)	Pauta posológica ²	Frecuencia	Tiempo de la perfusión
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
6-15	0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	2 horas
ERT incluyendo hemodiálisis ³	0,75 g/0,1875 g	Cada 48 horas	2 horas

¹ CrCL estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault

² Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos

³ Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante hemodiálisis (ver las secciones 4.9 y 5.2). La dosificación de Zavicefta durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zavicefta en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 4.8, aunque no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Zavicefta se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de 100 ml.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.

Hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β -lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (ver las secciones 4.3 y 4.8). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zavicefta y tomar medidas de emergencia adecuadas.

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

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Con ceftazidima/avibactam se ha notificado diarrea asociada a *Clostridium difficile*, y puede variar en gravedad desde leve hasta potencialmente mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o tras la administración de Zavicefta (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal (ver sección 4.2). Ocasionalmente se ha notificado secuela neurológica, incluyendo temblor, mioclonia, estatus epiléptico no-convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma

cuando no se ha reducido la dosis de ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal, se aconseja controlar estrechamente el aclaramiento de creatinina estimado. En algunos pacientes, especialmente al inicio del curso de la infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Nefrotoxicidad

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

Seroconversión del test de antiglobulina directa (Prueba de Coombs o DAGT) y riesgo potencial de anemia hemolítica

El uso de ceftazidima/avibactam puede causar el desarrollo de un test de antiglobulina directa (DAGT, o test de Coombs) positivo que puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre y/o causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos (ver sección 4.8). Mientras la seroconversión del DAGT en pacientes tratados con Zavicefta fue muy frecuente en los estudios clínicos (el rango estimado de seroconversión a través de estudios de Fase 3 fue del 3,2% al 20,8% en pacientes con un test de Coombs negativo al inicio del estudio y en al menos una prueba de seguimiento), no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva durante el tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que tenga lugar una anemia hemolítica en asociación con tratamiento con Zavicefta. Se debe estudiar esta posibilidad en pacientes que presenten anemia durante o tras el tratamiento con Zavicefta.

Limitaciones de los datos clínicos

Los estudios clínicos de eficacia y seguridad de Zavicefta se han realizado sólo en IIAC, ITUc y NAH (incluido NAV).

Infecciones intra-abdominales complicadas

En dos estudios en pacientes con IIAC, el diagnóstico más común (aproximadamente el 42%) fue la perforación apendicular o absceso periapendicular. Aproximadamente el 87% de los pacientes tenían una puntuación APACHE II de ≤ 10 y el 4,0% presentaba bacteriemia al inicio del estudio. Se produjo la muerte en el 2,1% (18/857) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 1,4% (12/863) de los pacientes que recibieron meropenem.

Dentro un subgrupo con CrCL de 30 a 50 ml/min al inicio del estudio, se produjo la muerte en el 16,7% (9/54) de los pacientes que recibieron Zavicefta y metronidazol y en el 6,8% (4/59) de los pacientes que recibieron meropenem. Los pacientes con CrCL de 30 a 50 ml/min recibieron una dosis más baja de Zavicefta que la que se recomienda actualmente para los pacientes de este subgrupo.

Infecciones complicadas del tracto urinario

En dos estudios en pacientes con ITUc, 381/1091 (34,9%) pacientes fueron reclutados con ITUc sin pielonefritis mientras que 710 (65,1%) fueron reclutados con pielonefritis aguda (población mMITT). Un total de 81 pacientes ITUc (7,4%) tenían bacteriemia al inicio del estudio.

Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica

En un solo estudio en pacientes con neumonía nosocomial 280/808 (34,7%) presentaron NAV y 40/808 (5,0%) presentaron bacteriemia al inicio.

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

El uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones debidas a patógenos aerobios Gram-negativos con opciones terapéuticas limitadas se basa en la experiencia con ceftazidima sola y en el análisis de la extrapolación farmacocinética-farmacodinámica para

ceftazidima/avibactam (ver sección 5.1).

Espectro de actividad de ceftazidima/avibactam

Ceftazidima tiene poca o ninguna actividad frente a la mayoría de los microorganismos Gram-positivos y anaerobios (ver las secciones 4.2 y 5.1). Se deben utilizar agentes antibacterianos adicionales cuando se sepa o se sospeche que estos patógenos pueden contribuir al proceso infeccioso.

El espectro inhibitorio de avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan ceftazidima, incluyendo β -lactamasas de la clase A de Ambler y β -lactamasas de clase C. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D (ver sección 5.1).

Microorganismos no-sensibles

El uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Ceftazidima puede interferir con los métodos de reducción del cobre (Benedict, Fehling, Clinitest) para la detección de glucosuria conduciendo a falsos resultados positivos. Ceftazidima no interfiere con las pruebas basadas en enzimas para la glucosuria.

Dietas pobres en sodio

Cada vial contiene un total de 6,44 mmol de sodio (aproximadamente 148 mg), equivalente al 7,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. La dosis diaria máxima de este medicamento es equivalente al 22,2% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS.

Esto se debe tener en cuenta cuando se administre Zavicefta a pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

In vitro, avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la recaptación activa de avibactam desde el compartimiento sanguíneo y por lo tanto afectan a su excreción. Probenecid (un inhibidor potente de la OAT) inhibe esta recaptación en un 56% a 70% *in vitro* y, por lo tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam. Dado que no se ha realizado ningún estudio clínico de interacción de avibactam y probenecid, no se recomienda la administración conjunta de avibactam y probenecid.

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

Los datos clínicos han demostrado que no existe interacción entre ceftazidima y avibactam ni entre ceftazidima/avibactam y metronidazol.

Otros tipos de interacción

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida) puede perjudicar la función renal (ver sección 4.4).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y de otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero debe evitarse esta combinación debido a la posibilidad de antagonismo *in vivo*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios en animales con avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

Ceftazidima/avibactam sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo.

Lactancia

Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ceftazidima /avibactam, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración de Zavicefta pueden producirse reacciones adversas (p.ej. mareo) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En siete ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3, se incluyeron 2.024 pacientes adultos que fueron tratados con Zavicefta. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y la diarrea fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con ceftazidima sola y/o identificadas durante los ensayos de Fase 2 y Fase 3 con Zavicefta. Las reacciones adversas están clasificadas según frecuencia y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos. Las categorías de frecuencia se obtienen de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio que pueden ser clínicamente significativas, y se definen de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluyendo candidiasis Vulvovaginal y candidiasis Oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba directa de Coombs positiva	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Nauseas Vómitos	Disgeusia		

Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa Elevación de aspartato aminotransferasa Elevación de fosfatasa alcalina en sangre Elevación de gamma- glutamilttransferasa Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens- Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Elevación de creatinina sérica Elevación de urea en sangre Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointerstici al	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión Flebitis en el lugar de la perfusión Fiebre			
---	--	---	--	--	--

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños se basa en los datos de seguridad de 1 ensayo en el que 61 pacientes pediátricos desde 3 años hasta menos de 18 años de edad con IIAC que recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 61 niños fue similar al observado en la población adulta con IIAC.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con ceftazidima/avibactam puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma por el componente ceftazidima.

Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. A lo largo de un período de hemodiálisis de 4 horas, se eliminó el 55% de la dosis de avibactam.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, ceftazidima, combinaciones, código ATC: J01DD52

Mecanismo de acción

Ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana. Avibactam es un inhibidor no β -lactámico de β -lactamasa que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe las β lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo- β -lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a ceftazidima/avibactam incluyen PBP mutadas o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa a

cualquiera de los dos componentes, expulsión activa de cualquiera de los dos componentes, y enzimas β -lactamasas refractarias a la inhibición por avibactam y capaces de hidrolizar ceftazidima.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos *in vitro* con ceftazidima/avibactam y metronidazol, tobramicina, levofloxacino, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina.

Puntos de corte de sensibilidad

Los puntos de corte de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) establecidos por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) para ceftazidima/avibactam son los siguientes:

Microorganismos	Sensible	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

Relación farmacocinético/farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la concentración mínima inhibitoria de ceftazidima/avibactam en el intervalo de dosis ($\% fT > CMI$ de ceftazidima/avibactam). Para avibactam el índice PK-PD es el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis ($\% fT > C_T$).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La eficacia ha sido demostrada en estudios clínicos frente a los siguientes patógenos que fueron sensibles *in vitro* a ceftazidima/avibactam.

Infecciones intra-abdominales complicadas

Microorganismos Gram-negativos

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

Infecciones del tracto urinario complicadas

Microorganismos Gram-negativos

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

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

Microorganismos Gram-negativos

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

No se ha establecido la eficacia clínica frente a los siguientes patógenos que son relevantes para las indicaciones aprobadas aunque estudios *in vitro* indican que serían sensibles a ceftazidima/avibactam en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos.

Microorganismos Gram-negativos

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

Los datos *in-vitro* indican que las siguientes especies no son sensibles a ceftazidima/avibactam.

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10% y del 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en el estado estacionario de ceftazidima y avibactam son de aproximadamente 22 l y 18 l respectivamente, en adultos sanos tras dosis múltiples de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam perfundidas durante 2 horas cada 8 horas. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF) en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas. Los perfiles de tiempo concentración son similares para ELF y plasma.

La penetración de ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de ceftazidima de 4 a 20 mg/l o mayores en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron el 43% y 38% del AUC plasmático, respectivamente. Ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza. No se ha observado metabolización de avibactam en preparados de hígado humano (microsomas y hepatocitos). Avibactam inalterado es el principal componente relacionado con el fármaco presente en orina y en plasma humanos tras la administración de [¹⁴C] - avibactam.

Eliminación

La semivida terminal ($t_{1/2}$) de ceftazidima y avibactam es de aproximadamente 2 h tras de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 h. Avibactam se excreta inalterado en la orina con un aclaramiento renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular. Aproximadamente el 97% de la dosis de avibactam se recupera en la orina, el 95% dentro de las primeras 12 h. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ceftazidima y avibactam es aproximadamente lineal en todo el rango de dosis estudiado (50 mg a 2.000 mg) para una administración única intravenosa. No se observó acumulación apreciable de ceftazidima y avibactam tras múltiples perfusiones intravenosas de 2.000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administradas cada 8 horas hasta 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de ceftazidima y avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del AUC de avibactam es de 3,8 veces y 7 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

La presencia de insuficiencia hepática leve a moderada no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ceftazidima en individuos a los que se administraron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la función renal no estuviese afectada. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Como ceftazidima y avibactam no parecen experimentar metabolismo hepático significativo, no se espera que el aclaramiento sistémico de cada principio activo se vea alterado significativamente en casos de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Se observó una disminución en el aclaramiento de ceftazidima en pacientes de edad avanzada, el cual fue atribuido principalmente a la disminución relacionada con la edad del aclaramiento renal de ceftazidima. La semivida de eliminación de ceftazidima fue de 3,5 a 4 horas tras la administración de un bolo intravenoso de 2 g cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

Tras la administración intravenosa de una administración intravenosa única de 500 mg de avibactam en perfusión IV de 30 minutos, se observó una semivida terminal de avibactam más lenta en pacientes de edad avanzada, que puede atribuirse a la disminución del aclaramiento renal asociada a la edad.

Sexo y raza

La farmacocinética de ceftazidima/avibactam no se vio afectada significativamente por el sexo o la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ceftazidima

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

Avibactam

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con avibactam.

Toxicidad para la reproducción

En conejas preñadas a las que se administró avibactam 300 y 1.000 mg/kg/día, se observó un menor peso medio fetal y un retraso en la osificación, potencialmente relacionadas con la toxicidad materna. Los niveles de exposición plasmática materno y fetal de NOAEL (100 mg/kg/día) indican un margen de seguridad moderado a bajo. En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal ni en la fertilidad. Tras la administración de avibactam en ratas durante todo el embarazo y la lactancia, no hubo efecto en la supervivencia de las crías, en su crecimiento ni en su desarrollo; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las crías de rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces la exposición terapéutica en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de sodio (anhidro)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo seco

3 años.

Tras la reconstitución

El vial reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

Tras la dilución

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 24 horas a 2 - 8°C, seguido de hasta 12 horas a no más de 25°C.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (tipo 1) de 20 ml cerrado con un tapón de goma (halobutilo) y sello de aluminio con cápsula de apertura fácil.

El medicamento se suministra en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución de color amarillo pálido y libre de partículas.

Para la preparación y administración de la solución se deben emplear técnicas asépticas estándares.

1. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
2. Retirar la aguja y agitar el vial hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del vial para liberar la presión interna.
4. Transferir inmediatamente el contenido completo (aproximadamente 12,0 ml) de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión. Se pueden obtener dosis reducidas transfiriendo un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, en base a un contenido de ceftazidima y de avibactam de 167,3 mg/ml y 41,8 mg/ml, respectivamente. Se puede obtener una dosis de 1.000 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 para liberar el gas no se inserte a través del tapón del vial hasta que el producto esté disuelto.

Los viales de polvo de ceftazidima/avibactam deben reconstituirse con 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables, seguido de la agitación del vial hasta disolver el contenido. Una bolsa de perfusión puede contener alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) o solución de Ringer Lactato. Se puede utilizar una bolsa de perfusión de 100 ml para preparar la perfusión, en base a las necesidades de volumen del paciente. El tiempo total transcurrido entre el inicio de la reconstitución y el final de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder de 30 minutos.

Cada vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1109/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

24 Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
VIA A. FLEMING, 2
VERONA 37135
ITALIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene carbonato de sodio – Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para concentrado para solución para perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1109/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

ceftazidima 2 g/avibactam 0,5 g

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Zavicefta y para qué se utiliza

Qué es Zavicefta

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

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

Para qué se utiliza Zavicefta

Zavicefta está indicada en adultos para tratar:

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

Cómo funciona Zavicefta

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zavicefta

No use Zavicefta si:

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

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

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

Otras infecciones

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

Pruebas de laboratorio

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

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

Niños y adolescentes

Zavicefta no debe utilizarse en niños ni adolescentes. Esto es porque se desconoce si el medicamento es seguro en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Zavicefta

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

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Zavicefta contiene sodio

La dosis máxima diaria recomendada de este producto contiene 444 mg de sodio (encontrada en la sal de mesa). Esto equivale a 22,2% de la ingesta máxima diaria de sodio en la dieta recomendada por la OMS.

Consulte con su médico o farmacéutico si le han aconsejado que siga una dieta baja en sal.

3. Cómo usar Zavicefta

Zavicefta le será administrado por un médico o enfermero.

Cuánto utilizar

La dosis recomendada es un vial (2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam) cada 8 horas.

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

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

Personas con problemas de riñón

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

Si usa más Zavicefta del que debe

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

Si olvidó usar Zavicefta

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

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

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

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

Otros efectos adversos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la

seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zavicefta

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zavicefta

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Operations Support Group
Ringaskiddy, County Cork
Irlanda

Responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135
Italia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

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

Para la preparación de la solución para perfusión se deben emplear técnicas asépticas. El contenido del vial de Zavicefta debe reconstituirse con 10 mL de agua estéril para preparaciones inyectables. A continuación se resumen las instrucciones para la reconstitución del vial de Zavicefta:

Concentración de la dosis ceftazidima/avibactam (mg)	Volumen de diluyente a añadir (ml)	Concentración aproximada de ceftazidima/avibactam (mg/ml)	Cantidad a retirar
2.000/500	10	167,3/41,8	Volumen total

1. Introducir la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
2. Retirar la aguja y agitar el vial hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del vial para liberar la presión interna.
4. Transferir inmediatamente el contenido completo (aproximadamente 12,0 ml) de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión. Se pueden obtener dosis reducidas transfiriendo un volumen apropiado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, en base a un contenido de ceftazidima y de avibactam de 167,3 mg/ml y 41,8 mg/ml, respectivamente. Se puede obtener una dosis de 1.000 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 para liberar el gas no se inserte a través del tapón del vial hasta que el producto esté disuelto.

La solución reconstituida debe diluirse para preparar Zavicefta solución para perfusión. Puede utilizarse una bolsa de perfusión de 100 ml para preparar la perfusión, en base a las necesidades de volumen del paciente. Los diluyentes apropiados para perfusión incluyen: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) o solución de Ringer Lactato. La solución resultante debe administrarse durante de 120 minutos.

El tiempo de reconstitución es de menos de 2 minutos. Mezclar suavemente para reconstituir y comprobar que el contenido se ha disuelto completamente. El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder de 30 minutos. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para descartar presencia de partículas antes de su administración.

El color de la solución para perfusión Zavicefta es de color amarillo pálido y libre de partículas.

Estudios han demostrado que las soluciones para perfusión de Zavicefta son estables hasta 12 horas a temperatura ambiente y hasta 24 horas bajo condiciones de conservación refrigerada. Una vez fuera de refrigeración y puesta a temperatura ambiente, el producto diluido debe utilizarse dentro de las 12 horas siguientes. La estabilidad total del producto diluido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder de 36 horas (24 horas a 2-8°C más 12 horas a temperatura ambiente).

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si

no se utiliza inmediatamente, serán responsabilidad del usuario los periodos y las condiciones de conservación antes de su uso.

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

Cada vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



Certificate of a Medicinal Product¹

Certificado de Medicamento¹

Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **16/20/148457**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czechia, Denmark, Germany, Estonia, Ireland, Greece, Spain, France, Croatia, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovakia, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, Chequia, Dinamarca, Alemania, Estonia, Irlanda, Grecia, España, Francia, Croatie, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovenia, Eslovaquia, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, Tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Irlande, Grèce, Espagne, France, Croatie, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

As of 1.2.2020, the UK is no longer an EU Member State. However, EU law still applies to the UK during the transition period /
Depuis le 1er février 2020, le Royaume-Uni n'est plus un État membre de l'UE. Cependant, il continue d'être soumis au droit de l'UE pendant la période transitoire /
A partir del 1 de febrero de 2020, el Reino Unido dejará de ser Estado miembro de la UE. Sin embargo, el Derecho de la UE se seguirá aplicando en el Reino Unido durante el período de transición

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

CHILE

- 1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Zavicefta Powder for concentrate for solution for infusion

- 1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:

Each vial contains ceftazidime pentahydrate equivalent to 2 g ceftazidime and avibactam sodium equivalent to 0.5 g avibactam; 10 vials

For complete composition including excipients, see attached. ⁴ / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁴

- 1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché? ⁵

yes

1031895

Confidential





- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

yes

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/16/1109/001, 24.6.2016

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) :

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Support Group, Ringaskiddy, County Cork, Ireland.

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché : ⁸

c

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée : ⁹

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

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé ? ¹⁰

no

- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait-elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché ? ¹¹

yes

Confidential





- 2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

yes

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

- 3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

- 3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

yes

- 3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

yes

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

yes

Confidential





Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
Domenico Scarlattilaan 6, 1083 HS Amsterdam, The Netherlands

Telephone / Teléfono / Téléphone:

+31 (0)88 781 6000

Facsimile / Fax / Télécopie:

E-mail / Correo electrónico/ Courrier électronique:

certificate@ema.europa.eu

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Signature / Firma / Signature:

**Luc Van
Santvliet**

Digitally signed by
Luc Van Santvliet
Date: 2020.08.31
15:57:50 +02'00'

Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

31.8.2020



Confidential



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. has been signed by **L. Stuijzand**
3. acting in the capacity of official of the Ministry of
Foreign Affairs
4. bears the seal/stamp of aforesaid Ministry

Certified

5. in Rotterdam
6. on 15-10-2020
7. by the registrar of the district court of Rotterdam
8. no. 20 6245



10. Signature:

W.N. Kole

wnkole

Explanatory notes

- ¹ This Certificate, which is in the format recommended by WHO, establishes the status of the medicinal product and of the applicant for the Certificate in the exporting region at the time of issue. It is for a single product at a given point in time since manufacturing arrangements and approved information for different pharmaceutical forms and different strengths can vary.
- ² Whenever possible, International Non-proprietary Names (INNs) or national non-proprietary names are used.
- ³ The formula (complete composition) of the pharmaceutical form is appended.
- ⁴ Provision of the details of quantitative composition is attached on request of the Community Marketing Authorisation Holder.
- ⁵ When applicable, details are appended of any conditions or restrictions applied to the supply and use of the product that is entered into the Community Marketing Authorisation.
- ⁶ Not applicable.
- ⁷ Indicated, when applicable, if the Community Marketing Authorisation has been granted under exceptional circumstances, conditional approval or if the product has not yet been approved.
- ⁸ The person responsible for placing the product on the market:
(a) manufactures the pharmaceutical form;
(b) packages and/or labels a pharmaceutical form manufactured by an independent company; or
(c) is involved in none of the above.
- ⁹ This information can only be provided with the consent of the Community Marketing Authorisation Holder or, in the case of non-registered products, the applicant. Non-completion of this section (2.3.1) indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information. It should be noted that information concerning the site of production is part of the Community Marketing Authorisation. If the production site is changed, the Community Marketing Authorisation has to be updated or it is no longer valid.
- ¹⁰ This refers to the document that summarises the technical basis on which the product has been authorised.
- ¹¹ This refers to the product information which forms a part of the Community Marketing Authorisation, such as the Summary of Product Characteristics (SPC).
- ¹² In this circumstance, permission for issuing the Certificate is required from the Community Marketing Authorisation Holder. This permission has to be provided to the European Medicines Agency by the applicant.
- ¹³ If applicable the reason why the medicinal product does not have a Community Marketing Authorisation, e.g.:
(a) the product has been developed exclusively for the treatment of conditions – particularly tropical diseases – not endemic in the exporting region;
(b) the product has been reformulated with a view to improving its stability under tropical conditions;
(c) the product has been reformulated to exclude excipients not approved for use in medicinal products in the country of import;
(d) the product has been reformulated to meet a different maximum dosage limit for an active substance;
(e) any other reason, as specified.
- ¹⁴ "Not applicable" means the manufacture is taking place in a region other than that issuing the Certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.
- ¹⁵ The requirements for good practices in the manufacture and quality control of medicinal products referred to in the Certificate are those included in the thirty-second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series No 823, 1992, Annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardization (WHO Technical Report Series, No 822, 1992, Annex 1).
- ¹⁶ This section is to be completed when the Community Marketing Authorisation Holder or applicant conforms to status (b) or (c) as described in note 8 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the Certifying Authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the pharmaceutical form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties.



**STATEMENT OF QUANTITATIVE COMPOSITION
DECLARACIÓN DE COMPOSICIÓN CUANTITATIVA
ÉNONCÉ DE LA COMPOSITION QUANTITATIVE**

1. Name and pharmaceutical form of the Medicinal Product:
Nombre y forma farmacéutica del medicamento:
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion

2. Number(s) in the Community Register of Medicinal Products:
Número(s) de autorización de comercialización comunitaria:
Numéro(s) au registre communautaire de mise sur le marché:

EU/1/16/1109/001

3. Qualitative and quantitative composition of the Medicinal Product:
Composición cualitativa y cuantitativa del medicamento:
Composition qualitative et quantitative du médicament:

Active ingredient(s): Principio(s) activo(s): Substance(s) active(s):	Quantities and units: Cantidades y unidades: Quantités et unités:		
<i>Avibactam sodium</i>	<i>543.5</i>	<i>milligrammes</i>	<i>Active</i>
<i>Ceftazidime pentahydrate</i>	<i>2329.7</i>	<i>milligrammes</i>	<i>Active</i>
Other ingredient(s): Otros ingrediente(s): Excipient(s):	Quantities and units: Cantidades y unidades: Quantités et unités:		
<i>Sterile sodium carbonate</i>	<i>232.9</i>	<i>milligrammes</i>	<i>Excipient</i>





Certificate of a Medicinal Product¹

Certificado de Medicamento¹

Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **07/18/118463**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croatie, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacia, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

CHILE

- 1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament:

Zavicefta Powder for concentrate for solution for infusion

- 1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:

Each vial contains ceftazidime pentahydrate equivalent to 2 g ceftazidime and avibactam sodium equivalent to 0.5 g avibactam; 10 vials

For complete composition including excipients, see attached. ⁴ / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁴

- 1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché ? ⁵

yes



Confidential





- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

yes

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/16/1109/001, 24.6.2016

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse):

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Operations Support Group, Ringaskiddy, County Cork, Ireland.

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché: ⁸

c

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée: ⁹

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Via A. Fleming, 2, 37135 Verona, Italy.

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé? ¹⁰

no

- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait-elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché? ¹¹

yes

Confidential





- 2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

yes

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

- 3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

- 3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

yes

- 3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

yes

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

yes



Confidential





Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
30 Churchill Place, Canary Wharf, London E14 5EU, United Kingdom

Telephone / Teléfono / Téléphone: **+44 (0)20 3660 6000**
Facsimile / Fax / Télécopie: **+44 (0)20 3660 5525**
E-mail / Correo electrónico / Courrier électronique: **certificate@ema.europa.eu**

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Agnes Mannik

Signature / Firma / Signature:

Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

16.3.2018



BE IT KNOWN that I, Sunita Kumeri of, 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY that:

The annexed EMEA (European Medicines Agency) Certificate of Medicinal Product is issued and signed by Agnes Mannik who is an authorised signatory for EMEA Certificates of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and that therefore full faith should be given to such Certificate in Judicature and thereout.

SIGNED and sealed at 18-24 Stoke Road, Slough, Berkshire aforesaid on 26th March 2018.



Sunita Kumeri
Notary Public
England and Wales

Protocol No: 36/18



Confidential



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays / Pais:	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Sunita Kumeri
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	27 March 2018
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. Number sous no / bajo el numero	APO-806268
9. Seal / stamp Sceau / timbre Sello / timbre 	10. Signature Signature Firma N. Larrier 

This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country not party to the Hague Convention of the 5th of October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

28 April 2016
EMA/CHMP/266959/2016
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (initial authorisation)

Zavicefta

ceftazidime / avibactam

On 28 April 2016 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Zavicefta, intended for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections, hospital-acquired pneumonia and infections due to aerobic Gram-negative organisms where treatment options are limited. The applicant for this medicinal product is AstraZeneca AB.

Zavicefta is a fixed dose combination of two active substances, ceftazidime and avibactam, and will be available as a powder for concentrate for solution for infusion (2000 mg / 500 mg). Ceftazidime is a known beta-lactam antibacterial that acts by inhibiting the formation of the peptidoglycan, an important component of the bacterial cell wall. Avibactam is a new beta-lactamase inhibitor that prevents certain classes of beta-lactamases (class A, class C and some class D) from hydrolysing ceftazidime and therefore restores the activity of ceftazidime in many carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

Zavicefta, through its antibacterial action, has been shown to be effective at treating the above-mentioned infections. The most common side effects are Coomb's direct test positive, nausea and diarrhoea.

The full indication is:

"Zavicefta is indicated for the treatment of the following infections in adults (see sections 4.4 and 5.1):

- Complicated intra-abdominal Infection (cIAI)
- Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis
- Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP)

Zavicefta is also indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents."
It is recommended that Zavicefta be prescribed to treat infections due to aerobic Gram-negative

¹ Summaries of positive opinion are published without prejudice to the Commission decision, which will normally be issued 67 days from adoption of the opinion

organisms in adult patients with limited treatment options only after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases.

Detailed recommendations for the use of this product will be described in the summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the European public assessment report (EPAR) and made available in all official European Union languages after the marketing authorisation has been granted by the European Commission.