

Ref.:RF1101246/18

PRS/AMM/jcs

RESOLUCIÓN EXENTA N°

Santiago, 3492 05.09.2019

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

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

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

R E S O L U C I Ó N

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

Donde dice

ZAVICEFTA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Debe decir

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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

ANÓTESE Y COMUNIQUESE

RECEIVED. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

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

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

**Zavicefta 2/0,5 Polvo para Solución para Perfusión ~~2 g/0,5 g~~
(Ceftazidima Pentahidrato y Avibactam Sódico)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2 g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g.¹

Después de la reconstitución, 1 mL de la solución contiene 167,3 mg de ceftazidima y 41,8 mg de avibactam (consulte la Sección 6.6).²

Para obtener una lista completa de los excipientes, consulte la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.¹

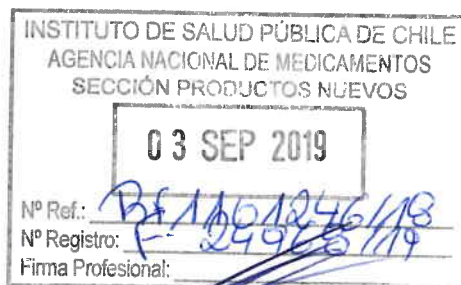
Polvo estéril de color blanco a amarillo.¹

4. PARTICULARIDADES CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Zavicefta está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (consulte las Secciones 4.4 y 5.1):^{3, 4, 5, 6}

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

Se debe considerar la guía oficial sobre la administración apropiada de agentes antibacterianos. Administrar en combinación con metronidazol para el tratamiento de la IIAc.^{7, 8}



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

4.2 Dosis y método 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.

La dosis recomendada de Zavicefta es de 1 vial. Cada vial contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam los que se administran por perfusión intravenosa (I.V.) en un volumen de 100 mL, a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes de 18 años o mayores. El tratamiento se repite cada 8 horas. Para pacientes con deterioro renal con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min, consulte las recomendaciones de dosificación en la Tabla 2.^{9, 10}

Duración del tratamiento^{11, 12}

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

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del Tracto Urinario Complicada (ITUc), incluida la pielonefritis	5-10 días ¹
Neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones por organismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones limitadas de tratamiento	Depende de la severidad de la infección, el(los) patógeno(s) y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente

¹La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso y oral. El plazo para cambiar de Zavicefta intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero, por lo general, se puede cambiar después de aproximadamente 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima/avibactam en ensayos clínicos fue de 5 días).

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

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

Poblaciones especiales**Pacientes de la tercera edad**^{13, 14}

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 (consulte la Sección 5.2).

Pacientes con deterioro renal^{15, 16, 17}

Se recomienda el siguiente ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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

Tabla 2 Dosis Recomendada para pacientes con deterioro renal*			
CrCL Estimada (mL/min) ^a	Pauta Posológica Recomendada Ceftazidima/Avibactam	Tiempo de perfusión (horas)	Frecuencia de Dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas
30-16	750 mg/187,5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187,5 mg ^b	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187,5 mg ^b	2	Cada 48 horas

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

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

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

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

Hemodiálisis^{18, 19}

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

Hemofiltración

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

Diálisis peritoneal

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

Pacientes con deterioro hepático^{20, 21}

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático (consulte la Sección 5.2). Se recomienda realizar un monitoreo clínico cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos



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

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (<18 años de edad) (consulte la Sección 5.2).

Método de administración^{22, 23}

Zavicefta se administra por perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión de 100 mL (consulte la Sección 6.6).

Reconstitución y compatibilidad

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de su administración consulte la Sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones^{24, 25}

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes mostrados en la Sección 6.1. 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).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**Reacciones de hipersensibilidad**^{24, 25}

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

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

Limitación de los datos clínicos²⁶

La administración de ceftazidima/avibactam para tratar a pacientes con infecciones por Gram-negativos aerobios (consulte la Sección 5.1 para ver las especies en las que se ha observado evidencia de eficacia clínica) 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.

Diarrea asociada a *Clostridium Difficile*^{27, 28}

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 4.8). Se deben considerar la interrupción de la terapia con Zavicefta y la administración de un tratamiento

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

específico contra *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban la peristalsis ~~peristalsis~~.

Pacientes con deterioro renal^{27, 28}

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 4.2).

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

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

Organismos no susceptibles²⁷

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 medicamentosa²⁸

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^{30, 28}

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 4.8). 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.

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

Dieta con control de sodio³¹

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

- 2 g polvo para solución para perfusión

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

- 500 mg polvo para solución para perfusión

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

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

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 4.4).^{28, 29}

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.²⁹

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.^{32, 33}

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.^{34, 35}

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo^{36, 37, 38}**

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

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

terapéuticas en seres humanos, se presentaron cambios menores en la morfología del riñón y los uréteres de las crías de ratas (consulte la Sección 5.3).

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^{36, 37}

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^{29, 37}

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 (consulte la Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas³⁹

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 4.8).

8.4 Reacciones adversas

En siete ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3, se trató con Zavicefta a 2024 pacientes adultos. Las reacciones adversas más comunes que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Zavicefta fueron prueba de Coombs directa positiva, náuseas y diarrea. ~~En general, estas~~ **Las náuseas y la diarrea** fueron **generalmente** de intensidad leve o moderada.^{40, 41, 42, 91} 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).⁹¹ Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y con la clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se derivan a partir de reacciones adversas y/o alteraciones en los resultados de laboratorio potencial y clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZAVICEFTA 2/0,5 POLVO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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

Tabla 3 Frecuencia de las Reacciones Adversas por Clasificación por Órganos y Sistemas⁴³

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 ¹	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia ⁹¹ Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos	Parestesia ⁹¹		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Disgeusia		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de alanino aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de gamma-glutamilttransferasa Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre			Ictericia



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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Necrólisis epidérmica tóxica
	Urticaria	Síndrome de Stevens-Johnson
	Prurito	Eritema multiforme
		Angioedema
		Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) ⁹¹
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Nefritis tubulointersticial
	Aumento de la urea en la sangre	
	Lesión <u>Insuficiencia</u> renal aguda ⁹¹	
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	

¹Consulte la Sección 4.4.

4.9 Sobredosis^{44, 45}

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 las Secciones 4.4 y 5.2). 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.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción



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

Ceftazidima inhibe la síntesis de los peptidoglucanos de la pared celular bacteriana luego de unirse a las proteínas de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés), lo que provoca la lisis de la célula bacteriana y la muerte. Esta cefalosporina de amplio espectro es activa *in vitro* contra muchos patógenos bacterianos gram-negativos y gram-positivos importantes. Avibactam es un inhibidor de β -lactamasas no β -lactámico que actúa mediante la formación de un aducto covalente con la enzima que se mantiene estable a la hidrólisis. Inhibe tanto las β -lactamasas de clase A y las β -lactamasas de clase C según Ambler, incluidas las β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs), las carbapenemasas KPC y las enzimas AmpC. Avibactam también inhibe la carbapenemasa OXA-48 de clase D, la cual no hidroliza la ceftazidima significativamente. Avibactam no tiene actividad antibacteriana *in vitro* clínicamente relevante. Avibactam no indujo la transcripción de *bla*_{AmpC} en *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* o *Pseudomonas aeruginosa in vitro* en las concentraciones utilizadas para tratar a los pacientes.^{46, 47}

Mecanismo de Resistencia

Ceftazidima/avibactam no es activa contra las bacterias que producen metalo- β -lactamasas. Los mecanismos de resistencia bacteriana que posiblemente podrían afectar a ceftazidima/avibactam incluyen PBP mutantes o adquiridas, disminución en la permeabilidad de la membrana exterior a cualquiera de los compuestos, eflujo activo de los compuestos y enzimas β -lactamasas mutantes o adquiridas insensibles a avibactam y capaces de hidrolizar ceftazidima.^{46, 48}

Resistencia Cruzada

Se ha demostrado *in vitro* ausencia de resistencia cruzada entre ceftazidima/avibactam y las fluoroquinolonas o los aminoglucósidos utilizando los aislados clínicos caracterizados molecularmente. Algunos aislados resistentes a ceftazidima (y otras cefalosporinas) o a carbapenémicos son susceptibles a ceftazidima/avibactam. Existe resistencia cruzada con agentes antibacterianos β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos, cuando el mecanismo es la producción de metalo- β -lactamasas, como la VIM-2.^{48, 49}

Interacción con otros agentes antimicrobianos

Las pruebas de interacción *in vitro* con ceftazidima/avibactam muestran que ceftazidima/avibactam tiene pocas posibilidades de antagonizar o ser antagonizada por otros antibióticos de diversas clases (p. ej., metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina).^{50, 51}

Análisis de susceptibilidad^{52, 53}

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo en especies seleccionadas. La información local sobre la resistencia es aconsejable, en particular cuando se trata infecciones severas.

La susceptibilidad a ceftazidima/avibactam de un aislado clínico dado se debe determinar mediante métodos estándar. Las interpretaciones de los resultados de las pruebas se deben realizar de acuerdo con las enfermedades infecciosas locales y las guías de microbiología clínica.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica^{54, 55}

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ceftazidima/avibactam contra los patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo de concentración del medicamento libre por encima de la concentración inhibitoria mínima de ceftazidima/avibactam durante el intervalo de dosis ($\%fT > CIM$ de ceftazidima/avibactam) para ceftazidima, y el porcentaje de tiempo de la concentración del medicamento libre por encima de una concentración umbral durante el intervalo de la dosis ($\%fT > C_T$) para avibactam.

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

Eficacia Clínica frente a patógenos específicos^{54, 56}

Se ha demostrado la eficacia en estudios clínicos contra los patógenos, enumerados en cada indicación, que eran susceptibles a ceftazidima/avibactam *in vitro*.

Infecciones intraabdominales complicadas⁵⁷

Microorganismos gram-negativos

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

Infecciones del tracto urinario complicadas⁵⁸

Microorganismos gram-negativos

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

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

Microorganismos gram-negativos

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

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

Microorganismos gram-negativos⁵⁹

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

Ceftazidima/avibactam es activo *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*, pero generalmente no es activo frente a otras bacterias gram-positivas clínicamente importantes, incluida *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR).⁶⁰

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

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.*

Eficacia y seguridad clínicas
Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) ^{61, 62}

Se asignó aleatoriamente y se trató a un total de 1058 adultos con infecciones intraabdominales complicadas (definidas como infecciones que requieren intervención quirúrgica y se extienden más allá de las vísceras huecas dentro del espacio intraperitoneal) en dos estudios idénticos, aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciegos (RECLAIM 1 y RECLAIM 2) que compararon a ceftazidima/avibactam (2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam) administrado por vía intravenosa durante 120 minutos cada 8 horas más metronidazol (500 mg) con meropenem (1000 mg) administrado por vía intravenosa durante 30 minutos. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días. La población con **intención de tratar modificada (IDTm)** incluyó a todos los pacientes que cumplieran con la definición de la enfermedad de IIAc y recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio.

La población **clínicamente evaluable (CE)** incluyó a pacientes con diagnósticos apropiados de IIAc y excluyó a los pacientes con especies bacterianas que normalmente no se espera que respondan a ambos medicamentos del estudio (es decir, especies de *Acinetobacter baumannii* o *Stenotrophomonas spp*) y/o pacientes que presentaron una desviación importante del protocolo, que afectaba la evaluación de la eficacia.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la **prueba de curación (TOC)**, por sus siglas en inglés) en las poblaciones co-principales de los pacientes CE y con IDTm que aparecen a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4 Tasa de Cura Clínica en la TOC (RECLAIM, Conjuntos de Análisis con IDTM y CE)⁶³

Conjunto de Análisis	Cantidad (%) de Pacientes		
	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Diferencia (%), IC del 95%
Respuesta			
IDTM	(N=520)	(N=523)	
Cura clínica	429 (82,5)	444 (84,9)	-2,4 (-6,90; 2,10)
CE	(N=410)	(N=416)	
Cura clínica	376 (91,7)	385 (92,5)	-0,8 (-4,61; 2,89)

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Las tasas de cura clínica en la visita TOC por patógenos en la población con **intención de tratar modificada microbiológica (IDTMm)** por aerobios gram-negativos se presentan a continuación en la Tabla 5.



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

Tabla 5 Tasa de Cura Clínica en la TOC, por Patógeno Gram-negativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥10) (RECLAIM, Conjunto de Análisis con IDTMm)⁶⁴

Cantidad de Pacientes						
Patógeno	CAZ-AVI + MTZ (N=413)		N	Meropenem (N=410)		n
	Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas		Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas	
<i>Enterobacteriaceae</i>	81,4	272	334	86,4	305	353
<i>Complejo Citrobacter freundii</i>	77,8	14	18	75,0	9	12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	80,0	4	5	100	5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	84,6	11	13	84,2	16	19
<i>Escherichia coli</i>	80,4	218	271	87,0	248	285
<i>Klebsiella oxytoca</i>	77,8	14	18	80,0	12	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78,4	40	51	75,5	37	49
<i>Proteus mirabilis</i>	62,5	5	8	77,8	7	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85,7	30	35	94,4	34	36

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Se asignó aleatoriamente y trató a 432 adultos adicionales con infecciones intraabdominales complicadas en un estudio multicéntrico, doble ciego (RECLAIM 3) realizado en 3 países asiáticos (China, Corea del Sur y Vietnam). La población de pacientes y los aspectos clave del diseño del estudio fueron idénticos a los de RECLAIM, excepto por el criterio primario de valoración de la eficacia de la respuesta clínica en la visita de la TOC que se aplicó solo en la población CE (consulte la Tabla 6 a continuación).

Tabla 6 Tasas de Cura Clínica en la TOC (RECLAIM 3, Conjuntos de Análisis CE en la TOC)⁶³

Cantidad (%) de Pacientes			
	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Diferencia (%), IC del 95%
	(N=177)	(N=184)	
Cura clínica	166 (93,8)	173 (94,0)	-0,2 (-5,53; 4,97)

TOC (Test of cure)= Prueba de curación



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

Las tasas de cura clínica en la visita de TOC por patógenos en la población con intención de tratar modificada microbiológica (IDTMm) por aerobios gramnegativos se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7 Tasas de Curación Clínica en la TOC, por Patógeno Gramnegativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥ 7) (RECLAIM 3, Conjunto de Análisis con IDTMm)⁶⁴

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

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Infecciones del Tracto Urinario Complicadas^{65, 66}

En un estudio fase III, multicéntrico, doble ciego y comparativo se asignó aleatoriamente y trató a un total de 1020 adultos con infección del tracto urinario complicada (ITUc) documentada (737 con pielonefritis aguda y 283 con ITUc sin pielonefritis aguda). El tratamiento se realizó tanto con ceftazidima/avibactam IV (2000 mg/500 mg) durante 120 minutos cada 8 horas por vía I.V. o con doripenem I.V. (500 mg) durante 60 minutos cada 8 horas. Existía la opción de cambiar a un tratamiento oral para los pacientes que presentaron mejoras clínicas después de un mínimo de 5 días de tratamiento I.V., según se define en los protocolos del estudio. La duración total del tratamiento con antibióticos (I.V. más oral) fue de 10 días (opcionalmente hasta 14 días en presencia de bacteriemia). La población con IDTMm incluyó a todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de ITUc, que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y con un urocultivo previo al tratamiento que calificara para el estudio con 105 UFC/mL de patógenos gram-negativos y no más de 2 especies de microorganismos. Se excluyó cualquier paciente con patógenos gram-positivos o especies bacterianas que no se espera que respondan a ambos medicamentos del estudio.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta microbiológica por paciente en la visita de la TOC en el conjunto de análisis con IDTMm.



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

Tabla 8 Tasa de Respuesta Microbiológica Favorable por Paciente en la TOC (RECAPTURE, Conjunto de Análisis IDTMm)⁶⁷

		CAZ-AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Diferencia (%) (IC del 95%)
Respuesta microbiológica por paciente	Favorable	304 (77,4)	296 (71,0)	6,4 (0,33; 12,36)

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Las tasas de respuesta microbiológicas favorables en la TOC por patógenos en la población con IDTMm se presentan a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9 Tasa de Respuesta Microbiológica Favorable por Patógeno en la TOC por Patógeno Gramnegativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥10) (RECAPTURE, IDTMm)⁶⁸

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

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Neumonía Adquirida en el Hospital^{92, 93}

Se asignó aleatoriamente y trató a un total de 808 adultos con neumonía de origen nosocomial (35% con neumonía asociada la ventilación mecánica - NAV) en un estudio fase III, doble ciego, comparativo de ceftazidima/avibactam (2000 mg/500 mg) administrado por vía I.V. durante 120 minutos cada 8 horas o meropenem 1 g administrado por vía I.V. durante 30 minutos cada 8 horas. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. La población con intención de tratar modificada clínica (IDTMc) incluyó a pacientes que cumplieron con los criterios mínimos de la enfermedad, que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y que obtuvieron cultivos respiratorios y de sangre apropiados que demostraron patógenos gram-negativos y excluyeron a los pacientes con infecciones gram-negativas monomicrobianas con especies que no se espera que respondan a ambos



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

medicamentos del estudio (p. ej. especies *Acinetobacter* o especies *Stenotrophomonas*). La población clínica con IDTMc también incluyó a pacientes en quienes no se identificaron patógenos etiológicos de los cultivos respiratorios ni de los hemocultivos en el período inicial. El conjunto de análisis CE en la TOC fue el subgrupo clínicamente evaluable de la IDTMc.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la respuesta clínica en la visita de la TOC en las poblaciones co-principales de los pacientes con IDTMc y CE en la TOC. Consulte la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10 Tasas de Cura Clínica en la TOC (REPROVE, IDTMc y Conjuntos de Análisis CE en la TOC)⁹⁴

Conjunto de Análisis	Cantidad (%) de Pacientes			
	Respuesta	CAZ-AVI	Meropenem	Diferencia (%), IC del 95%
IDTMc		(N=356)	(N=370)	
	Cura clínica	245 (68,8)	270 (73,0)	-4,2 (-10,76; 2,46)
CE en la TOC		(N=257)	(N=270)	
	Cura clínica	199 (77,4)	211 (78,1)	-0,7 (-7,86; 6,39)

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Las tasas de mortalidad por cualquier causa en el Día 28 (IDTMc,) fueron de 8,4% (30/356) y de 7,3% (27/370) en pacientes tratados con ceftazidima/avibactam y meropenem, respectivamente.

La tasa de cura clínica y la tasa de respuesta microbiológica favorable en la TOC por patógenos en la IDTMm para aerobios gram-negativos se presentan en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11 Tasa de Cura Clínica en la TOC por Patógeno Gram-negativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, IDTMm)⁹⁶

Cantidad de Pacientes						
Patógeno	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
	Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas	N	Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas	n
<i>Enterobacteriaceae</i>	73,6	89	121	75,4	104	138
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62,5	5	8	50,0	4	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	92,3	24	26	54,5	12	22
<i>Escherichia coli</i>	64,7	11	17	75,0	15	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	72,9	43	59	77,5	55	71
<i>Proteus mirabilis</i>	85,7	12	14	75,0	9	12



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

Tabla 11 Tasa de Cura Clínica en la TOC por Patógeno Gram-negativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, IDTMm)⁹⁶

Cantidad de Pacientes						
Patógeno	CAZ-AVI (N=171)			Meropenem (N=184)		
	Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas	N	Tasa de Cura (%)	Cantidad de Curas Clínicas	n
<i>Serratia marcescens</i>	73,3	11	15	92,3	12	13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60,3	35	58	74,5	35	47
<i>Haemophilus influenzae</i>	81,3	13	16	80,0	20	25

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

Tabla 12 Respuesta Microbiológica por Patógeno en la TOC por Patógeno Gram-negativo Común Inicial (Frecuencia Combinada ≥10) (REPROVE, IDTMm)⁹⁷

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

TOC (Test of cure)= Prueba de curación

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es baja, de aproximadamente un 10% y un 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en estado de equilibrio de ceftazidima y avibactam fueron similares y estuvieron alrededor de 22 L y 18 L, respectivamente, en adultos sanos después de varias dosis de 2000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administradas mediante



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

perfusión durante 2 horas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos de ceftazidima y avibactam después de la administración de dosis únicas y múltiples de Zavicefta fueron similares a los que se determinaron cuando se administró ceftazidima o avibactam por sí solos. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial (FRE) bronquial de los seres humanos en el mismo grado y con concentraciones de alrededor de un 30% del plasma, y con un perfil de concentración en función del tiempo similar entre el FRE y el plasma.^{69, 70}

La exposición plasmática de ceftazidima y avibactam fue similar en pacientes con indicaciones diferentes, IIAC, ITUc y neumonía nosocomial.^{71, 72}

La penetración de ceftazidima de la barrera hematoencefálica intacta es baja, lo que da como resultado niveles bajos de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la ausencia de inflamación. Sin embargo, cuando se inflaman las meninges, se alcanzan concentraciones de 4 mg/L a 20 mg/L o más en el LCR. No se ha estudiado de manera clínica la penetración de avibactam en la barrera hematoencefálica; sin embargo, en conejos con las meninges inflamadas, las exposiciones en el LCR de ceftazidima y avibactam fueron de un 43% y de un 38% del ABC plasmática, respectivamente. Para ceftazidima, se pueden lograr concentraciones en exceso de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftazidima/avibactam para patógenos comunes en tejidos como el óseo, corazón, bilis, esputo, humor acuoso y en los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Ceftazidima cruza fácilmente la placenta y se excreta en la leche materna. Avibactam penetra en el tejido subcutáneo en el lugar de la infección cutánea, con concentraciones tisulares equivalentes, aproximadamente, a las concentraciones del medicamento libre en el plasma.^{29, 73, 74}

Biotransformación^{75, 76}

Ceftazidima no se metaboliza. No se observó un metabolismo de avibactam en las preparaciones hepáticas humanas (microsomas y hepatocitos). Avibactam inalterado fue el componente relacionado con el medicamento más importante presente en el plasma y en la orina de seres humanos luego de una dosificación con [¹⁴C]-avibactam.

Eliminación^{75, 76}

La vida media terminal ($t_{1/2}$) tanto de ceftazidima como de avibactam es de alrededor de 2 horas después de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina por filtración glomerular; cerca del 80% al 90% de la dosis se recupera en la orina en un plazo de 24 horas. Avibactam se excreta inalterado en la orina con una depuración renal de aproximadamente 158 mL/min, lo que indica la presencia de una secreción tubular activa además de la filtración glomerular; cerca del 97% de la dosis se recupera en la orina, 95% en el plazo de 12 horas. Menos del 1% de ceftazidima se excreta mediante la bilis y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces.

Linealidad/Ausencia de linealidad^{75, 77}

La farmacocinética tanto de ceftazidima como de avibactam es aproximadamente lineal en el rango de dosis estudiado (de 50 mg a 2000 mg) para una administración intravenosa única. No se observó una acumulación considerable de ceftazidima ni de avibactam luego de múltiples perfusiones intravenosas de 2000 mg/500 mg de ceftazidima/avibactam administrados cada 8 horas por hasta 11 días en adultos sanos con una función renal normal.

Poblaciones Especiales

Pacientes con deterioro renal^{78, 79}

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

La eliminación de ceftazidima y avibactam disminuye en los pacientes con deterioro renal moderado o severo y en los pacientes con enfermedad renal en estado terminal, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis; la dosis se debe reducir en los pacientes con $\text{CrCl} \leq 50 \text{ mL/min}$ (consulte la Sección 4.2).

Pacientes con deterioro hepático^{20, 21}

El deterioro hepático de leve a moderado no tuvo efectos sobre la farmacocinética de ceftazidima en los individuos que recibieron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre y cuando no se observara deterioro en la función renal. No se ha establecido la farmacocinética de ceftazidima en los pacientes con deterioro hepático severo. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en los pacientes con cualquier grado de deterioro hepático.

Como ceftazidima y avibactam parecen no experimentar un metabolismo hepático significativo, no se espera que la depuración sistémica de cualquiera de estos medicamentos se altere significativamente por el deterioro hepático. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam en pacientes con deterioro hepático (consulte la Sección 4.2).

Pacientes de la Tercera Edad^{80, 81}

La disminución en la depuración que se observó en los pacientes de la tercera edad se debió principalmente a la disminución en la depuración renal de ceftazidima relacionada con la edad. El promedio de eliminación de la vida media estaba en un rango de 3,5 a 4 horas después de una dosis por inyección en bolo IV de 2 g única o de 7 días cada 12 horas en pacientes de 80 años o más.

Luego de la administración intravenosa única de 500 mg de avibactam como una perfusión IV de 30 minutos, los pacientes de la tercera edad tenían una vida media terminal de avibactam más lenta, que se puede atribuir a la disminución de la depuración renal relacionada con la edad. No se requieren ajustes de dosis de ceftazidima/avibactam en pacientes de la tercera edad (≥ 65 años de edad) con $\text{CrCl} > 50 \text{ mL/min}$.

Pacientes pediátricos⁸²

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Zavicefta en pacientes pediátricos (< 18 años de edad).

Sexo^{80, 81}

La farmacocinética de ceftazidima/avibactam fue similar entre hombres y mujeres. No se requiere un ajuste de la dosis con base en el sexo.

Raza^{83, 84}

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam con base en la raza.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Toxicología genética^{29, 85}

La prueba de micronúcleos de ratón y la prueba de Ames fueron negativas en cuanto a los efectos mutagénicos de ceftazidima. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. En ensayos de genotoxicidad con avibactam, no hubo inducción de mutación genética en las pruebas *in vitro* de mutación inversa bacteriana, ni tampoco hubo indicios de genotoxicidad en una prueba *in vitro* de síntesis de ADN no programada en células hepáticas de ratas ni en una prueba *in vitro* de micronúcleos

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

en células de linfoma de ratón. En linfocitos humanos cultivados, se observaron aumentos de importancia estadística en las aberraciones cromosómicas en una condición de tratamiento único (tiempo de recolección de 44 h, -S9). Debido a que estos hallazgos no se replicaron en un estudio independiente, se considera que los resultados son de importancia biológica limitada. Administrado en su dosis límite de 2 g/kg por vía I.V., avibactam tuvo un resultado negativo en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. No se han realizado estudios sobre la toxicología genética de ceftazidima/avibactam.

Toxicología reproductiva^{29, 86}

Se han realizado estudios de reproducción con ceftazidima en ratones y ratas con dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad ni daño al feto. En conejas preñadas a exposiciones de avibactam aproximadamente 8 veces mayores que aquellas observadas en seres humanos con 0,5 g tres veces al día hubo un efecto significativo sobre el consumo maternal de alimentos, un leve efecto sobre el peso fetal y un leve retraso de la osificación de algunos huesos del feto. En las ratas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario ni la fertilidad. Luego de la administración de avibactam durante el embarazo y el período de lactancia de la rata, no se observaron efectos sobre la supervivencia, el crecimiento ni el desarrollo de las crías, sin embargo, hubo un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y los uréteres en menos de un 10% de las crías de rata en las exposiciones maternas mayores que o iguales a aproximadamente 1,5 veces las exposiciones terapéuticas en seres humanos. No se han realizado estudios sobre la toxicología reproductiva de ceftazidima/avibactam.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes⁸⁷

Carbonato de sodio estéril

6.2 Incompatibilidades⁸⁸

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los que se mencionan en la Sección 6.6.

6.3 Período de eficacia

Polvo seco:

36 meses cuando se almacena a temperatura no mayor a 30 °C.⁸⁹

Después de la reconstitución:⁸⁸

El vial reconstituido se debe utilizar de inmediato.

Después de la dilución:⁸⁸

Una vez preparada la solución intravenosa con los diluyentes que se detallan en la Sección 6.6, debe administrarse dentro de las 12 horas después de la preparación. La estabilidad química y física en uso

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

se demostró por hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Una vez removido de la refrigeración el producto diluido debe almacenarse a temperatura ambiente y utilizarse dentro de 12 horas

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

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento^{89, 88}

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 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase⁹⁰

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.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación^{29, 88}

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

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

1. Introduzca la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte 10 mL de agua estéril para inyección.

2. Retire la aguja y agite el vial para obtener una solución transparente.

3. No inserte una aguja de liberación de gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja de liberación de gas a través del cierre del vial para reducir la presión interna.

4. Inmediatamente, transfiera la totalidad del contenido (aproximadamente 12,0 mL) de la solución resultante a una bolsa de perfusión. Las dosis reducidas se pueden lograr mediante la transferencia de un volumen adecuado de la solución resultante a una bolsa de perfusión, con base en el contenido de ceftazidima y avibactam de 167,3 mg/mL y 41,8 mg/mL, respectivamente. Se alcanza una dosis de 1000 mg/250 mg o de 750 mg/187,5 mg con alícuotas de 6,0 mL o 4,5 mL, respectivamente.

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

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

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

Cada vial es exclusivo para un único uso.

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

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS con fecha 15Ene2017

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

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

7 REFERENCIAS

1. Módulo 3.2.P.1, Descripción y Composición del Medicamento
2. Módulo 3.2.P.2.2, Desarrollo Farmacéutico: Medicamento
3. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Secciones 1.1, 1.2, 1.3, 6.3 (ID del documento: 003202517)
4. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cIAI (ID del documento: 003202584 v1.0)
5. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cUTI (ID del documento: 003202593 v1.0)
6. Módulo 2.7.2 Resumen de Farmacología Clínica, Sección 4.6, Sección 4.7 (ID del documento: 003202561)
7. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1 (ID del documento: 003202517)
8. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Secciones 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3 (ID del documento: 002831472)
9. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.5 (ID del documento: 002831472)
10. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1.5 (ID del documento: 003202517)
11. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5.2 (ID del documento: 003202517)
12. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 1.2, 1.3 (ID del documento: 003202604 v1.0)
13. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.1 (ID del documento: 002831472)
14. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.1 (ID del documento: 003202517)
15. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1.5, Sección 6.2 (ID del documento: 003202517)
16. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.5.8 (ID del documento: 002831472)
17. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cIAI, Sección 3.3.1.1 (ID del documento: 003202584 v1.0)
18. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.1.2 (ID del documento: 003202517)
19. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.2 (ID del documento: 002831472)
20. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.5 (ID del documento: 003202517)
21. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.5 (ID del documento: 002831472)
22. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.5 (ID del documento: 003202517)

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

23. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.5.1 (ID del documento: 002831472)
24. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 6.2 (ID del documento: 003202517)
25. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 2.1.5 (ID del documento: 003202604 v1.0)
26. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.6, Sección 6.3 (ID del documento: 003202517)
27. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.6, Sección 6.2 (ID del documento: 003202517)
28. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 2.1.5 (ID del documento: 003202604 v1.0)
29. SmPC de Fortum 2 g y 3 g Inyección, Actualizado en 2015-01-29, GlaxoSmithKline, Reino Unido
30. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.6, Sección 5.3.4 (ID del documento: 003202517)
31. Módulo 3.2.P.1 Descripción y Composición del Medicamento, Tabla 1 *(Nota: Para la CMC, la cantidad de sodio se derivará por medio de un cálculo que utiliza las cantidades expresadas en la tabla)*
32. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.1 (ID del documento: 003202517)
33. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.3 (ID del documento: 002831472)
34. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.1, Sección 6.3 (ID del documento: 003202517)
35. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.6 (ID del documento: 002831472)
36. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5.3.5.3 (ID del documento: 003202517)
37. Módulo 2.6.2 Resumen Escrito No Clínico: Toxicología, Sección 6
38. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 5.4
39. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5.3.5.2 (ID del documento: 003202517)
40. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5, Sección 5.2 (ID del documento: 003202517)
41. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 2.1.1.2 (ID del documento: 003202604 v1.0)
42. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5.3.1 (ID del documento: 003202517)
43. Módulo 2.7.4 Tabla 27 (ID del documento: 003202604 v1.0)
44. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 5.3.5.2 (ID del documento: 003202517)
45. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Sección 5.5
46. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1.1, Sección 3.2.1.2 (ID del documento: 003202517)



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

47. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.1.2 (ID del documento: 002831472)
48. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.1.3 (ID del documento: 002831472)
49. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1.2 (ID del documento: 003202517)
50. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.2 (ID del documento: 003202517)
51. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.6 (ID del documento: 002831472)
52. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.7.1 (ID del documento: 003202517)
53. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.1.5 (ID del documento: 002831472)
54. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.2.1.4 (ID del documento: 003202517)
55. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.2.3 (ID del documento: 002831472)
56. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.5, Sección 4.6 (ID del documento: 002831472)
57. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.5.1, Sección 4.6 (ID del documento: 002831472)
58. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.5.2, Sección 4.6 (ID del documento: 002831472)
59. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.6, Sección 4.5 (ID del documento: 002831472)
60. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 4.6 (ID del documento: 002831472)
61. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.1.3 (ID del documento: 003202517)
62. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cIAI (ID del documento: 003202584 v1.0)
63. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cIAI, Tabla 20 (ID del documento: 003202584 v1.0)
64. Módulo 2.7.3 Resumen de la Eficacia Clínica en la Indicación de cIAI, Tabla 21 *(En la tabla de la CDS se incluyeron solamente los patógenos gramnegativos comunes y se excluyeron los patógenos grampositivos y anaerobios)* (ID del documento 003202584 v1.0)
65. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.2.3 (ID del documento: 003202517)
66. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cUTI (ID del documento: 003202593 v1.0)
67. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de cIAI, Tabla 26 (ID del documento: 003202593 v1.0)
68. D4280C00002/4, Informe del Estudio Clínico, Tabla 46 (ID del documento: 003047410)

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

69. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.1, Sección 3.1.5 (ID del documento: 003202517)
70. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.2 (ID del documento: 002831472)
71. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.5 (ID del documento: 003202517)
72. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.5.3 (ID del documento: 002831472)
73. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.5 (ID del documento: 003202517)
74. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.2 (ID del documento: 002831472)
75. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.1 (ID del documento: 003202517)
76. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.3 (ID del documento: 002831472)
77. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.4 (ID del documento: 002831472)
78. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.2 (ID del documento: 003202517)
79. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.2 (ID del documento: 002831472)
80. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.1 (ID del documento: 003202517)
81. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.1 (ID del documento: 002831472)
82. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 1.4 (ID del documento: 003202517)
83. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 3.1.3.3 (ID del documento: 003202517)
84. Módulo 2.7.2 Resumen de Estudios de Farmacología Clínica, Sección 3.1.5.3 (ID del documento: 002831472)
85. Módulo 2.6.2 Resumen Escrito No Clínico: Toxicología, Sección 4
86. Módulo 2.6.2 Resumen Escrito No Clínico: Toxicología, Sección 6
87. Módulo 3.2.P.1 Descripción y Composición del Medicamento
88. Módulo 3.2.P.2.6 Desarrollo Farmacéutico: Compatibilidad
89. Módulo 3.2.P.8.1 Resumen de Estabilidad y Conclusiones Sobre el Medicamento
90. Módulo 3.2.P.7A Sistema de Envase Cierre del Medicamento
91. Descripción clínica general de ceftazidima/avibactam, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y parestesia, 2015-11 (ID del documento: 003076784, v1.0)
92. Módulo 2.5 Descripción Clínica General, Sección 4.3.2 (ID del documento: 003202517)
93. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de HAP (ID del documento: 003202602 v1.0)



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

94. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de HAP, Tabla 13 (ID del documento: 003202602 v1.0)
95. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de HAP (ID del documento: 003202602 v1.0)
96. Módulo 2.7.3 Resumen de la Indicación de Eficacia Clínica de HAP, Tabla 15 (ID del documento: 003202602 v1.0)
97. D4281C00001 Informe del Estudio Clínico, Tabla 11.2.6.1.4 (ID del documento: 003303490)