

Zavicefta®

Ceftazidima Pentahidrato y Avibactam Sodio

2g/0,5g Polvo para Solución para Perfusión



Estudio de Estabilidad del Producto Terminado

El presente archivo contiene la siguiente información:

- Declaración de formula
- 3.2.P.7 Container closure system
- 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
- 3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.P.8.3 Stability Data - 36 month
- 3.2.P.8.3 Stability Data - Special Studies
- 3.2.P.2.6 Pharmaceutical Development - Compatibility



BATCH FORMULA DECLARATION

The batch formula used to manufacture the drug product lots 2002, 2003 and 2004, submitted for stability studies, is presented in Table 1. The ceftazidime carbonate blend and avibactam sodium are filled as sterile powders into depyrogenised type I clear glass vials of nominal capacity of 20 ml. The fill weights are calculated to ensure that the drug product will deliver a dose of 2000 mg of ceftazidime and 500 mg of avibactam to the patient.

The fill weight for both components takes into account a 1.33% overfill to account for the extractable volume from the constituted vial with 10 mL of Sterile Water for Injection (Ph Eur/USP). Batch size is dependent upon both the daily vial production rate and the number of days of manufacture.

Table 1. Manufacturing formula for the drug product at an example commercial scale

Components	Quantity Per Unit (mg)
Avibactam sodium ^a	550.7 ^b
Ceftazidime carbonate blend ^c	2596.7 ^b

- a Equivalent to 506.6 mg of avibactam free acid, weight adjusted for purity. Nominal strength of 500 mg avibactam.
- b Quantity includes a 1.33% overfill, applied to account for the extractable volume from the reconstituted vial.
- c Equivalent to 2360.7 mg of ceftazidime pentahydrate (equivalent to 2026.7 mg of ceftazidime) and 236.0 mg sterile sodium carbonate as a blend. Ceftazidime weight adjusted for purity. Nominal strength of 2000 mg ceftazidime.

A sterile nitrogen carbon dioxide (80:20)% gas overlay is applied to vials prior to stoppering. These gases are not considered to be part of the formulation.

Presented is the batch formula of
Zavicefta 2 g/0.5 g (ceftazidime/avibactam) powder for concentrate for solution for infusion.

Dr. Gabriele Conti
Qualified Person & Head of Regulatory
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. – Verona Site

23/05/2018

Date

GlaxoSmithKline
Manufacturing S.p.A.
unipersonale

Sede legale
Direzione e Uffici
Via A. Fleming, 2
37135 Verona - Italia

Tel. + 39 045 9218111
Fax + 39 045 9218388

www.gsk.it

Stabilimento di Verona
Via A. Fleming, 2
37135 Verona - Italia

Tel. + 39 045 9218111
Fax + 39 045 9218388

Stabilimento di Parma
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 S. Polo di Torrile (PR)
Italia

Tel. + 39 0521 526111
Fax + 39 0521 526116

090177e18e6d6c24Approved\Approved On: 04-Jun-2018 19:48 (GMT)

**GlaxoSmithKline
Manufacturing S.p.A.
unipersonale**

Sede legale
Direzione e Uffici
Via A. Fleming, 2
37135 Verona - Italia

Tel. +39 045 9218111
Fax: + 39 045 9218388

www.gsk.it

Stabilimento di Verona
Via A. Fleming, 2
37135 Verona - Italia

Tel. +39 045 9218111
Fax: + 39 045 9218388

Stabilimento di Parma
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 S. Polo di Torrile (PR)
Italia

Tel. +39 0521 526111
Fax: + 39 0521 526116

DECLARACIÓN DE LA FÓRMULA DEL LOTE

La fórmula del lote utilizada para la fabricación de los lotes del medicamento 2002, 2003 y 2004, presentada para los estudios de estabilidad se presenta en la [Tabla 1](#). La mezcla de carbonato de ceftazidima y avibactam sódico se llena como polvos estériles en viales de vidrio transparente tipo I despirogenados con capacidad nominal de 20 mL. Los pesos de llenado se calculan para garantizar que el medicamento ofrezca una dosis de 2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam al paciente.

El peso de llenado para ambos componentes toma en cuenta un sobrellenado del 1,33% para dar cuenta del volumen extraíble del vial constituido con 10 mL de agua para inyección estéril (Farm. Eur./USP). El tamaño del lote depende tanto de la velocidad de producción de viales a diario como de la cantidad de días de fabricación.

Tabla 1. Fórmula de fabricación para el medicamento a una escala comercial de ejemplo

Componentes	Cantidad por Unidad (mg)
Avibactam sódico ^a	550,7 ^b
Mezcla de carbonato de ceftazidima ^c	2596,7 ^b

- Equivalente a 506,6 mg de ácido libre de avibactam, peso ajustado para pureza. Concentración nominal de 500 mg de avibactam.
- La cantidad incluye un sobrellenado de 1,33 %, aplicado para compensar el volumen extraíble del vial reconstituido.
- Equivalente a 2360,7 mg de pentahidrato de ceftazidima (equivalente a 2026,7 mg de ceftazidima) y 236,0 mg de carbonato de sodio estéril como mezcla. Peso de ceftazidima ajustado para pureza. Concentración nominal de 2000 mg de ceftazidima.

Se aplica una superposición de gas (80:20) % de dióxido de carbono de nitrógeno estéril a los viales antes del taponado. Estos gases no se consideran parte de la formulación.

**Lo presentado es la fórmula del lote de
Zavicefta 2 g/0,5 g (ceftazidima/avibactam) polvo para concentrado para solución para infusión.**

[Firma: ilegible]

Dr. Gabriele Conti
Persona Calificada y Jefe de Regulatorios
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. - Centro de
Verona

2018-05-23

Fecha

3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Batch Analyses for Flip-Off Overseal

Batch analyses for the flip-off overseal, 20 mm are presented in Table 3.2.P.7.-1.

Table 3.2.P.7.-1. Packaging Component

Test	Acceptance criteria	Results		
Batch number		0000209130	0000498204	0000555587
Appearance	20 mm flip-off overseal with coloured flip-off seal	Complies	Complies	Complies
Overall height (mm)	9 ± 0.4 mm	9.0	8.7	8.9

3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Specification for Glass Vial, 20 MI

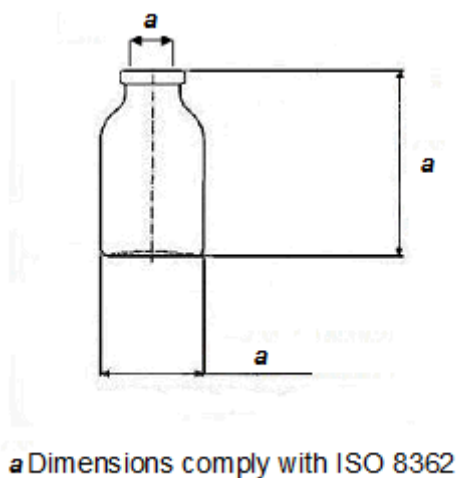
Description	Glass vial 20 mL
Material	Clear neutral Type I glass

Table 3.2.P.7.-1. Specification for Glass Vial, 20 MI

Test procedure	Acceptance criteria	Method reference
Appearance	Clear glass 20 mL vial	Visual inspection
Opening diameter (mm)	12.6 ± 0.2^a	Measuring equipment with an appropriate accuracy
Total height (mm)	58 ± 0.6^a	Measuring equipment with an appropriate accuracy
Body diameter (mm)	32 ± 0.45^a	Measuring equipment with an appropriate accuracy

a. Complies with current ISO 8362

Figure 3.2.P.7.-1. Drawing of Glass Vial



3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Specification for Rubber Stopper, 20 Mm

Description	Coated rubber injection stopper 20 mm
Material	Bromobutyl rubber with a fluorinated polymer coating

Table 3.2.P.7.-1. Specification for Rubber Stopper, 20 Mm

Test procedure	Acceptance criteria	Method reference
Appearance	Rubber injection stopper 20 mm	Visual Inspection
Identity of material	The IR spectrum matches that of previously authenticated material (see Figure 3.2.P.7.-2.)	IR spectroscopy
Flange thickness (mm)	3.3 ± 0.25^a	Measuring equipment with an appropriate accuracy
Density (g/mL)	1.240 to 1.290	ISO 2781
Hardness (deg. Shore A)	42 to 52	ISO 7619-1

a. Complies with ISO 8362.

Figure 3.2.P.7.-1. Drawing of Rubber Injection Stopper

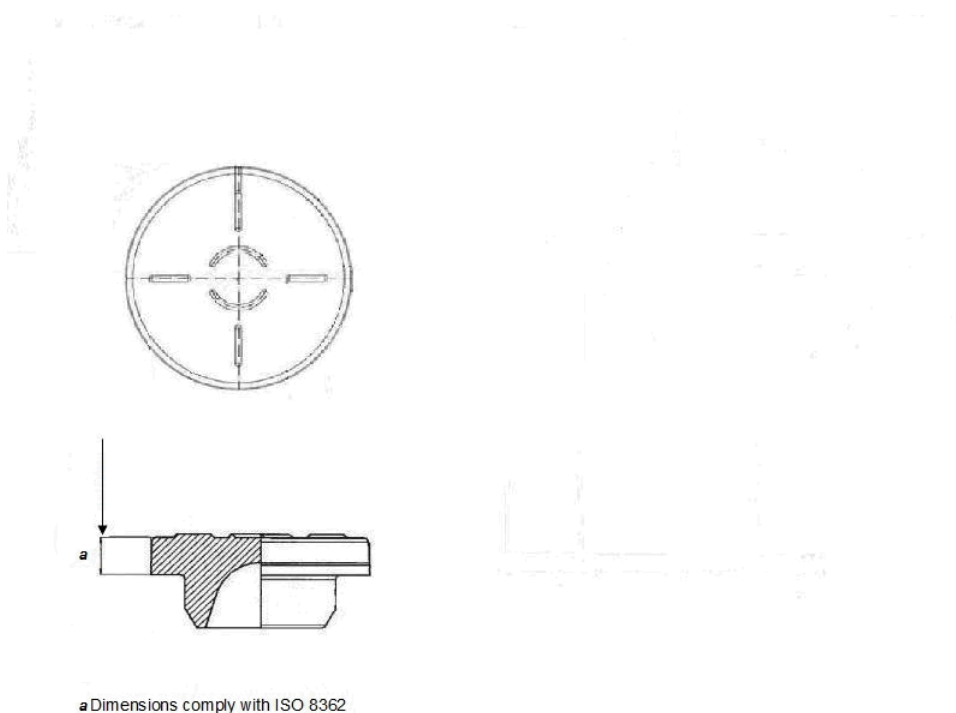
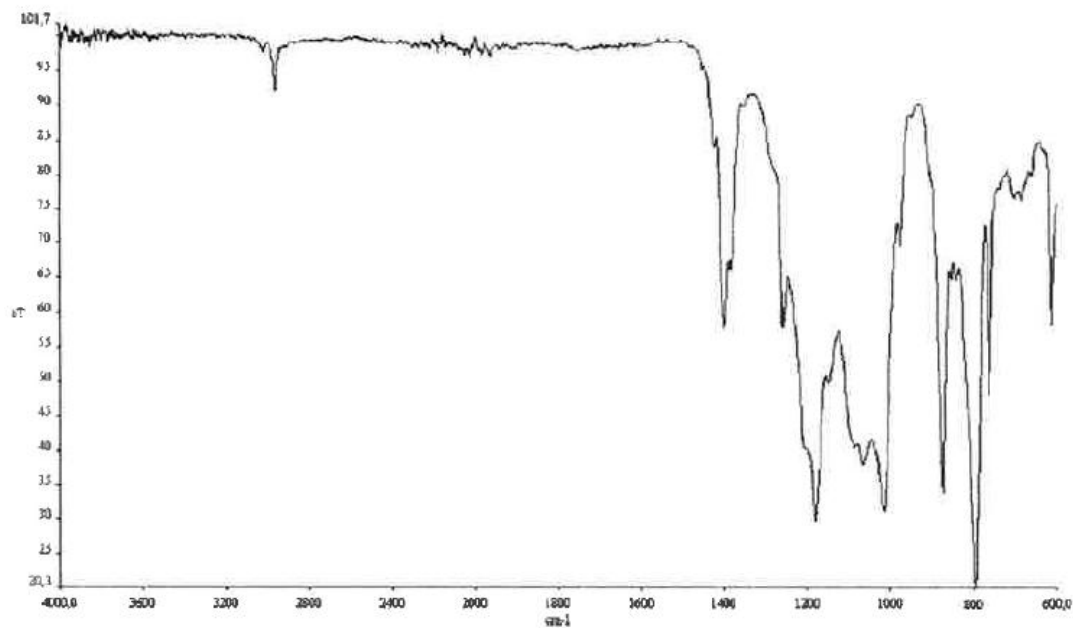


Figure 3.2.P.7.-2. Typical IR Reference Spectrum for Rubber Stopper



3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Description of container closure system – filled vials

The product will be packaged commercially in 20 mL, clear, Type I glass vial with a grey bromobutyl rubber stopper with a fluorinated polymer coating and aluminium flip-off overseal. Filled vials are packed in cartons.

Pack size: 10 vials

Materials of construction of each primary packaging component

All selected materials are well established in the pharmaceutical industry as suitable for pharmaceutical parenteral products. The suitability of this closure has been demonstrated in [Section 3.2.P.2.4 Pharmaceutical Development – Container Closure System](#).

Glass vial

A 20 mL, clear Type I glass vial. The vial meets the chemical characteristics specified in Ph Eur 3.2.1 ('Glass containers for pharmaceutical use').

Rubber stopper

The rubber injection stopper is manufactured from bromobutyl rubber with a fluorinated polymer coating. The stopper meets with the requirements of Ph Eur 3.2.9 ('Rubber closures for containers for aqueous preparations for parenteral use').

Stopper color: Grey

Flip-off overseal

The container is closed with a 20 mm aluminium overseal with a polypropylene flip-off seal. The overseal complies with the general requirements and test methods of ISO 10985 ('Caps made of aluminium-plastics combinations for infusion bottles and injection vials') and functionality as specified in ISO 8362-6 ('Injection containers for injectables and accessories – Part 6: Caps made of aluminium-plastics combinations for injection vials').

3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Batch Analyses for Rubber Stopper

Batch analyses for rubber stopper, 20mm are presented in Table 3.2.P.7-1

Table 3.2.P.7-1. Rubber Stopper, 20mm

Test	Acceptance criteria	Results		
Batch number		0000491790	000478901	0000478920
Appearance	Rubber injection stopper 20 mm	Complies	Complies	Complies
Material identification	Match of IR spectrum	Complies	Complies	Complies
Flange thickness (mm)	3.3 ± 0.25^a	Complies	Complies	Complies
Density (g/mL)	1.240 to 1.290	1.258	1.258	1.263
Hardness (deg. Shore A)	42 to 52	45	44	48

a. Complies with ISO 8362

3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

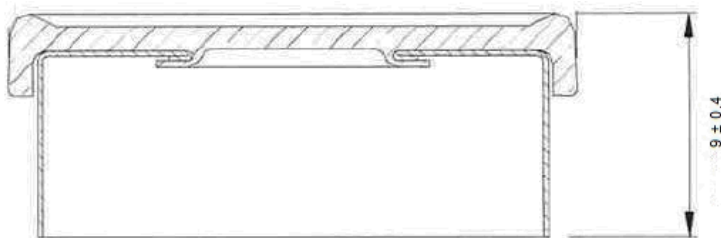
Specification for Flip-Off Overseal, 20 Mm

Description	20 mm flip-off overseal
Material	Aluminium cap with polypropylene disc with a protective lacquer

Table 3.2.P.7-1. Specification for Flip-Off Overseal, 20 Mm

Test procedure	Acceptance criteria	Method reference
Appearance	20mm flip-off overseal with coloured flip-off seal	Visual Inspection
Overall height (mm)	9 ± 0.4	Measuring equipment with an appropriate accuracy

Figure 3.2.P.7-1. Drawing of Flip-off Overseal



3.2.P.7. CONTAINER CLOSURE SYSTEM

Batch Analyses for Glass Vial

Batch analyses for the glass vial, 20 mL are presented in Table 3.2.P.7.-1.

Table 3.2.P.7.-1. Glass Vial, 20 mL

Test	Acceptance criteria	Results		
Batch number		0000408843	0000453660	0000318068
Appearance	Clear glass 20 mL vial	Complies	Complies	Complies
Opening diameter (mm)	12.6 ± 0.2^a	12.5	12.6	12.7
Total height (mm)	58 ± 0.6^a	58.1	58.2	57.9
Body diameter (mm)	32 ± 0.45^a	31.69	31.82	32.06

a. Complies with current ISO 8362.

3.2.P.8. ESTABILIDAD

3.2.P.8.1. RESUMEN DE ESTABILIDAD Y CONCLUSIÓN

El inicio de la vida útil del medicamento, ceftazidima y avibactam, polvo para solución para infusión (2000 mg + 500 mg), se define como el punto de llenado del vial cuando se rellena secuencialmente el vial con los dos principios activos. La vida útil se calcula en función del momento de la liberación del lote del medicamento en el vial.

La estabilidad del medicamento desde el punto de llenado del vial se justifica en función de los paquetes de datos detallados a continuación:

- Los datos del estudio de estabilidad primaria sobre 3 lotes de ceftazidima y avibactam, medicamento en polvo para solución para infusión (2000 mg + 500 mg), demostraron una estabilidad de 36 meses desde el punto de llenado del vial, en condiciones de almacenamiento a largo plazo, cuando se almacenan en empaques comerciales.
- Datos de estabilidad sobre 3 lotes de avibactam sódico estéril a granel, que demostraron estabilidad cuando se almacenan por debajo de los 25 °C durante 36 meses después de la esterilización.
- Datos de estabilidad para 3 lotes de mezcla de ceftazidima carbonato estéril a granel almacenada a una temperatura de 2 °C a 8 °C, en un espacio libre superior de nitrógeno en un sistema de envase cierre de polietileno de baja densidad (LDPE) durante 24 meses después de la mezcla.
- Estabilidad acumulada de ceftazidima y avibactam, medicamento en polvo para solución para infusión (2000 mg + 500 mg) que utiliza un lote “envejecido” de mezcla de ceftazidima carbonato. Esto respalda el periodo de reanálisis propuesto de la mezcla de ceftazidima carbonato almacenada a 2 °C-8 °C bajo nitrógeno.

Los controles del proceso y el riguroso control de calidad proporcionados por las especificaciones para ceftazidima pentahidrato, la mezcla de ceftazidima carbonato, avibactam sódico y el medicamento garantizan que todos los lotes del medicamento fabricados sean siempre de una excelente calidad. Los estudios de estabilidad durante todo el desarrollo demuestran que el medicamento es estable. Si se cumplen los atributos de calidad de la especificación del medicamento al momento del llenado de los viales, los datos de estabilidad demuestran que la calidad del medicamento estará garantizada durante la vida útil propuesta del medicamento.

Resumen de Estabilidad para Avibactam Sódico

Avibactam sódico estéril se fabrica según lo descrito en la [Sección 3.2.S.2.2. Proceso de Fabricación y Controles del Proceso: avibactam sódico](#). El polvo estéril se almacena en empaques de Polietileno de Baja Densidad (LDPE); consulte la [Sección 3.2.S.6 Sistema de Envase Cierre para el Principio Activo: avibactam sódico](#). Los datos de estabilidad para avibactam sódico se presentan en la [Sección 3.2.S.7.3. Datos de Estabilidad para el Principio Activo- avibactam sódico](#), no se observó ningún cambio significativo al almacenarlo a 5 °C/HR ambiente o 25 °C/60% HR (a largo plazo) o al almacenarlo durante 6 meses a 40 °C/75% HR (condiciones aceleradas). La esterilidad permanece dentro del límite especificado después de 36 meses en almacenamiento a 25 °C/60% HR (a largo plazo).

Estos datos respaldan una fecha de reanálisis de 36 meses para avibactam sódico estéril, para almacenamiento a granel, cuando se almacena por debajo de 25 °C, bajo un espacio libre superior de nitrógeno en LDPE, antes del llenado en viales, durante la fabricación del medicamento.

Resumen de Estabilidad de los Tiempos de Retención para la Mezcla de Ceftazidima Carbonato

La mezcla de ceftazidima carbonato estéril a granel se guarda en almacenamiento a una temperatura de 2 °C a 8 °C, bajo un espacio libre superior de nitrógeno en empaques de LDPE estériles antes del llenado en viales, durante la fabricación del medicamento. Se presentan los estudios de estabilidad sobre 3 lotes de la mezcla de ceftazidima carbonato; consulte la [Sección 3.2.P.3.4. Controles de los Pasos Críticos y los Productos Intermedios: mezcla de ceftazidima carbonato](#). La descripción del empaque de LDPE y la validación de la integridad del empaque estéril se pueden encontrar en la [Sección 3.2.S 2.5 Validación del Proceso para el Principio Activo: mezcla de ceftazidima carbonato](#).

Conclusión sobre Estabilidad para la Mezcla de Ceftazidima Carbonato

Se ha evaluado el estudio de estabilidad primaria de la mezcla de ceftazidima carbonato de acuerdo con la especificación de la mezcla de ceftazidima carbonato. No se observaron cambios significativos en el aspecto, el pH, el ensayo de ceftazidima, el contenido de piridina y demás impurezas relacionadas para la mezcla de ceftazidima carbonato después del almacenamiento durante un máximo de 24 meses a una temperatura de 2 °C a 8 °C bajo nitrógeno. El envase cierre ha demostrado idoneidad del almacenamiento para mantener la integridad de la esterilidad hasta 24 meses.

Se establecerá el tiempo de retención de 24 meses para la mezcla de ceftazidima carbonato cuando se almacene a una temperatura de 2 °C a 8 °C en un espacio libre superior de nitrógeno en LDPE; desde la mezcla de pentahidrato de ceftazidima y carbonato sódico hasta la fabricación del medicamento.

Resumen de Estabilidad del Medicamento Después del Llenado de Viales

Descripción General de los Estudios

Estudios de Estabilidad Primaria de la ICH

Se han iniciado estudios de estabilidad en 3 lotes primarios del medicamento fabricado mediante el uso de 3 lotes diferentes de la mezcla de ceftazidima carbonato y 3 lotes diferentes de avibactam sódico. La fabricación estuvo a cargo de GSK Verona, donde se utilizó el proceso comercial en el centro de fabricación comercial. La estabilidad del medicamento se encuentra en evaluación, bajo condiciones a largo plazo y aceleradas. Se ha evaluado un lote bajo condiciones de estrés de fotoestabilidad.

Se ha almacenado el medicamento en el empaque comercial propuesto y se ha colocado en estabilidad durante 36 meses, almacenado en orientación vertical e invertida. Al momento de la presentación, se dispone de 36 meses de datos.

Estudio de Estabilidad Acumulada

Se ha llevado a cabo otro estudio de estabilidad para generar datos de estabilidad acumulada mediante el uso de una mezcla envejecida de ceftazidima carbonato. Se ha colocado un lote del medicamento en estabilidad con la mezcla de ceftazidima carbonato durante 20 meses a una temperatura de 2 °C a 8 °C, bajo un espacio libre superior de nitrógeno en empaque de LDPE, antes del llenado de los viales. La fabricación estuvo a cargo de GSK Verona, donde se utilizó el proceso comercial en el

centro de fabricación comercial. La estabilidad del medicamento se encuentra en evaluación, bajo condiciones a largo plazo y aceleradas.

El propósito de este estudio de estabilidad fue generar datos de estabilidad acumulada mediante el uso de una mezcla envejecida de ceftazidima carbonato que haya estado almacenada a una temperatura de 2 °C a 8 °C, bajo un espacio libre superior de nitrógeno en empaque de LDPE durante un periodo que se acerque al propuesto para la mezcla de ceftazidima carbonato antes de la fabricación del medicamento.

Estudios de Estabilidad de Respaldo

Se ha colocado un lote del medicamento en estabilidad para respaldar los estudios clínicos. Este lote se ha fabricado mediante un proceso no estéril en GSK, Verona. El propósito de este estudio de estabilidad fue generar datos de respaldo en condiciones de estrés de 50 °C durante 1 mes.

Estudios de Estabilidad Primaria de la ICH

Lotes Evaluados

Los lotes de estabilidad primaria se detallan en la [Tabla 3.2.P.8.1-1](#)

Tabla 3.2.P.8.1-1. Lotes de Estabilidad Primaria del Medicamento

Detalles	Lote del Medicamento		
Número de lote	2002	2003	2004
Tamaño del lote (cantidad de viales)	20.550	20.600	14.181
Tipo de Lote	Producción	Producción	Producción
Fecha de Fabricación	2012-10-22	2012-10-23	2012-10-24
Centro de fabricación			
Principio Activo: Avibactam sódico	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Principio Activo: Ceftazidima Pentahidrato	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Producto Intermedio del Medicamento: Mezcla de ceftazidima y carbonato sódico	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Medicamento	GSK, Verona, Italia	GSK, Verona, Italia	GSK, Verona, Italia
Envase cierre	Vial de vidrio transparente, de Tipo I, de 20 mL, con tapón para inyección de goma bromobutilo con recubrimiento de polímero fluorado y con sobresellos "flip-cap" de aluminio/laqueados	Vial de vidrio transparente, de Tipo I, de 20 mL, con tapón para inyección de goma bromobutilo con recubrimiento de polímero fluorado y con sobresellos "flip-cap" de aluminio/laqueados	Vial de vidrio transparente, de Tipo I, de 20 mL, con tapón para inyección de goma bromobutilo con recubrimiento de polímero fluorado y con sobresellos "flip-cap" de aluminio/laqueados
Número de lote y fecha de fabricación de la mezcla de ceftazidima	G277016 2012-05	G277320 2012-05	G274316 2012-02
Número de lote del principio activo avibactam sódico	G274073	G274074	G274075
Fecha del tiempo cero	2012-11	2012-11	2012-11
Centro de análisis de estabilidad	GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A, Verona Italia	GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A, Verona Italia	GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A, Verona Italia
Condiciones de Almacenamiento de Estabilidad	25 °C/60% HR en posición invertida	25 °C/60% HR en posición invertida	25 °C/60% HR en posición invertida
	25 °C/60% HR en posición vertical	25 °C/60% HR en posición vertical	25 °C/60% HR en posición vertical
	30 °C/75% HR en posición invertida	30 °C/75% HR en posición invertida	30 °C/75% HR en posición invertida
	40 °C/75% HR en posición invertida	40 °C/75% HR en posición invertida	40 °C/75% HR en posición invertida
	40 °C/75% HR en posición vertical	40 °C/75% HR en posición vertical	40 °C/75% HR en posición vertical
Periodo de prueba			
Fecha de inicio de la Estabilidad:	2012-11	2012-11	2012-11
Fecha de Finalización de la Estabilidad:	2015-11	2015-11	2015-11
Última extracción de datos	36 meses	36 meses	36 meses

Protocolo de Estabilidad

Se han fijado los 3 lotes de estabilidad primaria según el protocolo detallado en la [Tabla 3.2.P.8.1-2](#).

Tabla 3.2.P.8.1-2. Protocolo de Análisis

Tiempo (meses)	5 °C		25 °C/60% HR		30 °C/75% HR		40 °C/75% HR		Fotoestabilidad	
	U	I	U	I	U	I	U	I	Expuesto	Protegido
0			X							
1							X	X	X	X
3	R	R	O	X	O	X	X	X		
6		R	O	X	O	X	X	X		
9		R	O	X	O	O				
12		R	X	X	O	X				
18		R	O	X	O	O				
24		R	X	X	O	X				
30		R	O	X	O	X				
36		R	X	X	O	X				

Nota: Las muestras de fotoestabilidad se han expuesto a una iluminación general mínima de 1,2 millones de horas lux y una fuente de energía casi ultravioleta de no menos de 200 vatios por metro cuadrado.

I = Invertida; O = Opcional; R = Condición de referencia, solamente por evaluarse si se observa un cambio significativo a 25 °C/60% de HR; U = Vertical; X = Análisis requerido.

Las pruebas realizadas en cada punto temporal están descritas de acuerdo con la especificación, descripción sobre la reconstitución, tiempo de reconstitución, pH, ensayo de ceftazidima y avibactam, productos de degradación de ceftazidima y avibactam, contenido de piridina y partículas subvisibles. Las pruebas de contenido de agua, esterilidad y endotoxinas bacterianas se realizaron solamente en los puntos temporales inicial, anual y final.

Pruebas de Estabilidad y Límites de Aceptación

Se ha evaluado la estabilidad del medicamento durante los estudios primarios, de acuerdo con la especificación del medicamento.

Resumen de los Resultados y Análisis

No se observaron cambios significativos en el aspecto, la descripción de la reconstitución, el tiempo de reconstitución, el pH, el ensayo de ceftazidima, el ensayo de avibactam ni en el material particulado del medicamento después de un almacenamiento durante un máximo de 36 meses a 25 °C/60% HR, durante 36 meses a 30 °C/75% HR, durante 6 meses a 40 °C/75% HR y después del almacenamiento en condiciones de luz.

Además, el contenido de agua, la esterilidad y los niveles de endotoxina bacteriana cumplen con las pruebas aprobadas después del almacenamiento durante un máximo de 36 meses a 25 °C/60% HR y 30 °C/75% HR, y durante 6 meses a 40 °C/75% HR.

Después de 36 meses a 25 °C/60% HR y a 30 °C/75% HR, se observó un pequeño aumento en el contenido de piridina y las impurezas de ceftazidima no especificadas (Impureza A). Todas las pruebas arrojaron resultados por debajo del límite de especificación.

Después de 6 meses a 40 °C/75% HR, se observó un aumento en el contenido de Piridina. Se observó un pequeño aumento en las impurezas de ceftazidima no especificadas (Impureza A, Impureza G y las otras impurezas de mayores cantidades). Los niveles de estas impurezas no exceden el límite de especificación de ≤0,2% p/p recomendado para productos de degradación no especificados en los Lineamientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 “Lineamientos sobre el Establecimiento de Especificaciones

para Impurezas Relacionadas en Antibióticos”. Todas las pruebas arrojaron resultados por debajo del límite de especificación.

Se ha observado avibactam decarbonilo en las muestras de estabilidad en niveles de hasta 0,3% p/p. Todos los resultados estuvieron por debajo del límite de especificación y no se observó ninguna tendencia clara en los datos.

En condiciones de protección de la luz, no hubo cambios en los productos de degradación de ceftazidima. En condiciones de exposición a la luz, el nivel de impurezas de ceftazidima no especificadas (Impureza B) aumentó a 0,4% p/p y, por lo tanto, estuvo fuera de los límites de especificación. Por consiguiente, el medicamento se empaquetará protegido de la luz.

No hubo una diferencia significativa entre la orientación vertical e invertida para ninguna de las pruebas en ninguna condición de almacenamiento. De este modo, el medicamento puede almacenarse en cualquier orientación.

Estudios de Estabilidad de Respaldo

Lotes Evaluados

Los lotes de estabilidad de respaldo se detallan en la [Tabla 3.2.P.8.1-3](#).

Tabla 3.2.P.8.1-3. Lotes de Estabilidad de Respaldo del Medicamento

Detalles	Lote del Medicamento	
Tipo de Estudio	Estudio Acumulado	Estudio en condiciones de estrés
Número de lote	24102012	0001
Tamaño del Lote	3974 viales	1932 viales
Tipo de Lote	Piloto	Piloto
Fecha de Fabricación	2012-10	2010-12
Centro de fabricación:		
Principio Activo: Avibactam sódico	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Principio Activo: Ceftazidima Pentahidrato	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Producto Intermedio del Medicamento: Mezcla de ceftazidima y carbonato sódico	GSK, Ulverston, Reino Unido	GSK, Ulverston, Reino Unido
Medicamento	GSK, Verona, Italia	GSK, Verona, Italia
Envase cierre	Vial de vidrio transparente, de Tipo I (Farm. Eur.), de 20 mL, sellado con un tapón transparente de goma bromobutilo recubierto de polímero fluorado y con sobresello “flip-off” de aluminio	Vial de vidrio transparente, de Tipo I (Farm. Eur.), de 20 mL, sellado con un tapón transparente de goma bromobutilo recubierto de polímero fluorado y con sobresello “flip-off” de aluminio
Número de lote y fecha de fabricación de la mezcla de ceftazidima	G265292 2011-02	G258079 2010-05
Número de lote del principio activo avibactam sódico	G274075	AFCH005151
Fecha del tiempo cero	2012-11	2010-12
Centro de análisis de estabilidad	GSK, Verona, Italia	GSK, Verona, Italia
Condiciones de Almacenamiento de Estabilidad	25 °C/60% HR	50 °C
	30 °C/75% HR	
	40 °C/75% HR	
Periodo de prueba		
Fecha de inicio de la Estabilidad:	2012-11	2010-12
Fecha de Finalización de la Estabilidad:	2015-11	2011-01

Protocolo de Estabilidad

Se han fijado el lote 24102012 y el lote no estéril 0001 según el protocolo detallado en la [Tabla 3.2.P.8.1-4](#).

Tabla 3.2.P.8.1-4. Protocolo de Análisis

Lotes	24102012			0001
Tiempo (meses)	25 °C/60% HR	30 °C/75% HR	40 °C/75% HR	50 °C
0	X			
1			X	X
3	X	X	X	
6	X	X	X	
12	X	X		
24	X	X		
36	X	X		

Las pruebas realizadas en cada punto temporal son aspecto, descripción de la constitución, tiempo de constitución, pH en la constitución, ensayo de ceftazidima y avibactam, productos de degradación de ceftazidima y avibactam, contenido de piridina.

Pruebas de Estabilidad y Límites de Aceptación

Se analizó el contenido de avibactam y los productos de degradación de avibactam de los estudios de estabilidad de respaldo realizados para el lote 0001 del medicamento usando una versión previa del método de cromatografía líquida actual. Este método se validó adecuadamente para el uso previsto, consulte la [Sección 3.2.P.5.4 Análisis de Lotes del Medicamento](#). Todos los resultados de productos de degradación de avibactam se presentan como % del área.

Se ha evaluado la estabilidad del medicamento durante los estudios de respaldo de acuerdo con la especificación del medicamento.

Resumen de Resultados y Análisis del Estudio Acumulado

El estudio de estabilidad de respaldo acumulado que utilizó la mezcla de ceftazidima carbonato almacenada durante 20 meses a una temperatura de 2 °C a 8 °C antes de la fabricación del medicamento no muestra ningún cambio significativo en ninguna de las pruebas anteriores que se observaron en los estudios de estabilidad primaria.

Resumen de Resultados y Análisis del Estudio en Condiciones de Estrés

A una temperatura de 50 °C después de 1 mes, se observó un aumento en Piridina, impurezas de ceftazidima no especificadas (Impureza A, otras impurezas no especificadas con las mayores cantidades) y el total de impurezas. Además, se observó un pequeño aumento para Avibactam Decarbonilo y ceftazidima no especificado (Impureza G). Todos los resultados de estas pruebas estuvieron por debajo del límite de especificación. No hubo ningún cambio en ninguna otra prueba.

Conclusión

Los datos de estabilidad de los estudios de estabilidad primaria de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) muestran que no se observa ningún cambio significativo en el aspecto, la descripción de la reconstitución, el tiempo de reconstitución, el pH, el ensayo de ceftazidima, las impurezas relacionadas de ceftazidima no especificadas, el ensayo de avibactam, las impurezas relacionadas de avibactam no especificadas ni en el material particulado, cuando se almacenan a largo plazo durante 36 meses a 25 °C/60% de HR y 30 °C/75% de HR o durante 6 meses a 40 °C/75% de HR (condiciones aceleradas). Se observó un aumento en el producto de degradación primario de

ceftazidima, Piridina, y el producto de degradación primario de avibactam, Avibactam Decarbonilo, en estas condiciones; todos los resultados estuvieron por debajo de los límites de especificación. La esterilidad, las endotoxinas bacterianas y el contenido de agua permanecen dentro de los límites especificados después de 36 meses, en condiciones a largo plazo.

El estudio de estabilidad acumulada ha demostrado que la antigüedad de la mezcla de ceftazidima carbonato no tiene un efecto significativo sobre la estabilidad del medicamento. Esto respalda un tiempo de retención de 24 meses para la mezcla de ceftazidima carbonato antes de la fabricación del medicamento.

Las conclusiones a las que se llegó a partir de los datos de estabilidad generados sobre el principio activo de avibactam estéril, el periodo de reanálisis de la mezcla de ceftazidima carbonato, los estudios primarios de la ICH y los estudios acumulados de respaldo justifican una vida útil del medicamento de 36 meses desde el punto de llenado de los viales.

Los empaques de estabilidad respaldan una vida útil del medicamento de 36 meses desde el llenado de los viales, si se utiliza la mezcla de ceftazidima carbonato almacenada durante un máximo de 24 meses a una temperatura de 2 °C a 8 °C antes de la fabricación del medicamento. Se recomienda una condición de almacenamiento de no más de 30 °C para el medicamento cuando se almacena en viales de vidrio transparente, de Tipo I (Farm. Eur.), de 20 mL, sellados con un tapón de goma bromobutilo recubierto de polímero fluorado y con sobresello “flip-off” de aluminio. Los viales rellenos se empaquetan en cajas para proporcionar protección de la luz. No hay restricciones sobre la orientación de almacenamiento de los viales.

3.2.P.8. ESTABILIDAD

3.2.P.8.1. CONCLUSIÓN SOBRE LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

Período de Validez

Los datos de estabilidad respaldan un período de validez de 36 meses desde el llenado de los viales en la condición de almacenamiento recomendada de no más de 30 °C, cuando se utiliza la mezcla de ceftazidima carbonato almacenada a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante un máximo de 24 meses antes de la fabricación del medicamento. El medicamento se almacena en viales de vidrio transparente, de Tipo I (Farm. Eur.), de 20 mL, sellados con un tapón transparente de goma bromobutilo recubierto de polímero fluorado y con un Sobresello flip-off de aluminio. Los viales rellenos se empaquetan en cajas para proporcionar protección contra la luz. No hay restricciones sobre la orientación de almacenamiento de los viales.

Condiciones de Almacenamiento

Actualmente se asignan las siguientes condiciones de almacenamiento:

Condiciones de almacenamiento: No almacene a una temperatura sobre los 30 °C, proteja de la luz.

Vida útil: 36 meses

El siguiente período de validez en uso del medicamento constituido está respaldado por los datos de estabilidad en uso proporcionados en la [Sección 3.2.P.2.6 Desarrollo Farmacéutico: Compatibilidad](#):

- 12 horas a temperatura ambiente, o
- 24 horas en refrigeración, seguidas de 12 horas adicionales a temperatura ambiente

3.2.P.8.2. PROTOCOLO DE ESTABILIDAD POSTERIOR A LA APROBACIÓN Y COMPROMISO DE ESTABILIDAD PARA EL MEDICAMENTO

Se continuará con los estudios de estabilidad primaria existentes, de acuerdo con el protocolo presentado en la [Sección 3.2.P.8.1 Resumen y Conclusiones sobre la Estabilidad del Medicamento](#).

Primeros 3 lotes de producción comercial

Los primeros 3 lotes de producción a escala comercial del medicamento empaquetado en viales de vidrio transparente, de Tipo I (Farm. Eur.), de 20 mL, sellados con un tapón de goma bromobutilo recubierto de polímero fluorado y con sobresello “flip-off” de aluminio se colocarán en estabilidad y se almacenarán de acuerdo con el lineamiento Q1A de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo y aceleradas. El protocolo de estabilidad que se va a utilizar para estos 3 lotes de producción comercial se presenta en la Tabla 3.2.P.8.2-.1. Todos los viales se almacenarán en la orientación invertida.

Tabla 3.2.P.8.2-.1. Primeros 3 Lotes de Producción Comercial

Tiempo (meses)	25 °C/60% de HR	30°C/75% de HR	40 °C/75% HR ^a
0	X ^b	-	-
1	-	-	X
3	X	X	X
6	X	X	X ^b
9	X	X	-
12	X ^b	X ^b	-
18	X	X	-
24	X ^b	X ^b	-
36	X ^b	X ^b	-

X = Análisis en este punto.

- Se coloca el medicamento en un programa de estabilidad global. Si ocurre algún cambio significativo en cualquier momento durante el análisis de 6 meses a 40 °C/75% HR, se pueden evaluar los datos de la condición de almacenamiento a 30 °C/75% HR (Zona 4b) en comparación con los criterios de cambios significativos.
- Se realiza el análisis en este punto para incluir las endotoxinas bacterianas y la esterilidad.

Las pruebas analíticas, los criterios de aceptación y los métodos analíticos utilizados serán las pruebas indicadoras de estabilidad que se enumeran en la especificación del medicamento. Estas pruebas se llevarán a cabo en todos los intervalos de análisis y condiciones de almacenamiento.

El análisis de estabilidad de mantenimiento anual se realizará en las condiciones de almacenamiento a largo plazo, 25 °C/60% HR y 30 °C/75% HR en una parte mínima de un único lote por año.

3.2.P.8.3. STABILITY DATA

Primary Stability Studies

The stability data from the International Council for Harmonisation (ICH) primary stability studies are presented in [Table 3.2.P.8.3-1](#) to [Table 3.2.P.8.3-15](#).

Abbreviations and Reporting Criteria

The following abbreviations are used in the results tables:

RH	=	Relative humidity
NLT	=	Not less than
NT	=	Not tested
ND	=	None detected
NAV	=	Not available

Degradation product results are quoted using the following criteria:

- Results less than the reporting limit (0.05% w/w) but greater than or equal to the limit of detection are quoted as <0.05% w/w
- For Avibactam Decarbonyl the reporting limit is 0.1% w/w therefore results less than this but greater than or equal to the limit of detection are quoted as <0.1% w/w
- Values less than the limit of detection are quoted as none detected (ND)
- Total degradation products include those $\geq 0.05\%$ w/w

Table 3.2.P.8.3-1. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2002, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2002			Batch Size:			20550 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial			Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012			Date of Manufacture:			22 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom			Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45	65	65	65	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.4	6.5	6.3	6.6	6.3	6.4	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	100.0	100.1	99.8	99.1	99.0	100.4	99.9
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	100.2	102.3	102.8	99.4	98.9	99.5	98.4
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.05	0.06	0.07	0.06	0.07	0.09	0.07
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	ND	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.05	0.05	0.11	0.07	0.06	0.07	0.09	0.07
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.06	0.14	0.08	0.07	0.08	0.08	0.09
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	0.11	0.28	<0.1	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	0.11	0.28	<0.1	<0.1	<0.1

Table 3.2.P.8.3-1. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2002, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2002		Batch Size:			20550 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			22 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted							
		Initial	Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	16	11	6	8	14	28	22
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	1	ND	ND	4	2	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	NT	NT	NT	10.8	NT	10.8	10.7
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-2. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2003, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	55	65	65	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.4	6.4	6.5	6.3	6.4	6.4	6.3	6.4
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	100.4	99.4	99.7	98.8	99.1	98.8	96.8	98.5
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	103.6	104.0	103.5	104.6	101.7	101.1	101.3	101.7
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.10	0.11	0.12	0.11	0.13	0.15	0.14
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.05	0.06	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.06	0.21	0.23	0.17	0.11	0.13	0.20	0.14
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.06	0.08	0.18	0.11	0.11	0.12	0.12	0.13
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	0.16	<0.1	0.26	0.14	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	0.16	<0.1	0.26	0.14	<0.1	<0.1

Table 3.2.P.8.3-2. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2003, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted							
		Initial	Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	20	7	15	6	10	8	18	32
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	1	ND	1	ND	1
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	NT	10.6	NT	10.9	10.7
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-3. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2004, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2004		Batch Size:			14181 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			24 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	55	75	65	55	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.3	6.5	6.4	6.5	6.2	6.5	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.8	102.0	101.4	100.4	100.6	99.5	97.3	100.0
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	102.1	103.2	103.0	103.6	101.0	101.5	100.3	100.0
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.08	0.10	0.08
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	ND	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.06	0.05	<0.05	ND	<0.05	<0.05	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.05	<0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.16	0.12	0.12	0.06	0.08	0.10	0.08
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.05	0.06	0.15	0.08	0.07	0.08	0.11	0.10
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	0.11	<0.1	0.15	0.18	0.16	<0.1	0.21	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	0.11	<0.1	0.15	0.18	0.16	<0.1	0.21	<0.1

Table 3.2.P.8.3-3. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2004, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2004		Batch Size:			14181 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			24 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Inverted						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	9	9	8	10	17	4	8	22
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	2	1	ND	ND	1
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	NT	10.7	NT	11.0	11.0
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-4. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2002, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2002		Batch Size:			20550 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			22 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	NT	NT	NT	75	NT	55	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	NT	NT	NT	6.5	NT	6.4	6.3
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	NT	NT	NT	100.3	NT	99.6	100.4
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	NT	NT	NT	100.0	NT	98.1	99.1
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	0.06	NT	0.09	0.08
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	ND	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	<0.05	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	<0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.05	NT	NT	NT	0.06	NT	0.09	0.14
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	NT	NT	NT	0.07	NT	0.08	0.10
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	NT	NT	NT	ND	NT	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	NT	NT	NT	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	NT	NT	NT	ND	NT	<0.1	<0.1

Table 3.2.P.8.3-4. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2002, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2002		Batch Size:			20550 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			22 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	NT	NT	NT	22	NT	8	23
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	NT	NT	NT	1	NT	1	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	NT	NT	NT	10.7	NT	10.7	10.6
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-5. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2003, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	NT	NT	NT	55	NT	45	55
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.4	NT	NT	NT	6.4	NT	6.4	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	100.4	NT	NT	NT	99.2	NT	96.9	99.0
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	103.6	NT	NT	NT	100.9	NT	102.3	100.3
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	NT	NT	NT	0.12	NT	0.15	0.14
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	0.06	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	0.05	NT	<0.05	0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.06	NT	NT	NT	0.17	NT	0.21	0.19
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.06	NT	NT	NT	0.11	NT	0.12	0.14
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	NT	NT	NT	0.10	NT	<0.1	0.11
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	NT	NT	NT	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	NT	NT	NT	0.10	NT	<0.1	0.11

Table 3.2.P.8.3-5. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2003, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	20	NT	NT	NT	14	NT	18	16
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	NT	NT	NT	ND	NT	ND	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	NT	10.6	NT	10.8	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-6. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2004, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2004			Batch Size:			14181 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial			Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012			Date of Manufacture:			24 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom			Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright						
			Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	NT	NT	NT	65	NT	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	NT	NT	NT	6.5	NT	6.2	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.8	NT	NT	NT	101.4	NT	99.8	100.3
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	102.1	NT	NT	NT	98.9	NT	101.0	100.5
Ceftazidime degradation products: (% w/w)									
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	0.07	NT	0.10	0.08
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	ND	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	0.06	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	NT	NT	NT	<0.05	NT	<0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	NT	NT	NT	0.07	NT	0.16	0.14
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.05	NT	NT	NT	0.08	NT	0.09	0.10
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)									
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	0.11	NT	NT	NT	0.13	NT	0.13	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	NT	NT	NT	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	0.11	NT	NT	NT	0.13	NT	0.13	<0.1

Table 3.2.P.8.3-6. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2004, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg							
Batch No:		2004			Batch Size:			14181 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial			Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012			Date of Manufacture:			24 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom			Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 25°C/60% RH, Upright							
		Initial	Time (months)						
			3	6	9	12	18	24	36
Particulate matter									
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	9	NT	NT	NT	12	NT	18	10
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	NT	NT	NT	ND	NT	1	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	NT	10.8	NT	10.9	10.7
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-7. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2002, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2002		Batch Size:			20550 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			22 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted						
		Initial	Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	55	55	NT	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.4	6.5	6.3	NT	6.3	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	101.2	99.7	98.6	NT	98.0	98.5
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	102.9	100.7	99.9	NT	98.9	97.5
Ceftazidime degradation products: (% w/w)								
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.06	0.07	0.07	NT	0.10	0.08
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	ND	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.05	0.06	<0.05	NT	0.07	0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	NT	0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.05	0.12	0.13	0.14	NT	0.22	0.13
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.07	0.16	0.09	NT	0.11	0.14
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)								
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	0.18	<0.1	<0.1	NT	0.12	0.20
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	0.18	<0.1	<0.1	NT	0.12	0.20

Table 3.2.P.8.3-7. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2002, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2002		Batch Size:			20550 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			22 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted						
		Initial	Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Particulate matter								
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	12	14	18	NT	28	25
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	2	NT	ND	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	NT	NT	10.7	NT	11.0	11.1
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-8. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2003, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted					
			Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	75	NT	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.4	6.4	6.5	6.5	NT	6.3	6.4
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	100.4	100.0	98.4	99.3	NT	95.9	97.4
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	103.6	104.5	102.7	99.3	NT	100.8	99.4
Ceftazidime degradation products: (% w/w)								
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.11	0.13	0.13	NT	0.16	0.14
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	ND	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.07	0.08	<0.05	NT	0.08	0.06
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.06	0.06	0.06	NT	<0.05	0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.06	0.24	0.26	0.19	NT	0.24	0.24
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.06	0.11	0.21	0.14	NT	0.16	0.19
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)								
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	0.10	<0.1	NT	<0.1	0.20
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	0.10	<0.1	NT	<0.1	0.20

Table 3.2.P.8.3-8. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2003, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2003		Batch Size:			20600 vials	
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:			10 vials	
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:			23 Oct 2012	
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:			GSK Verona, Italy	
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted						
		Initial	Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Particulate matter								
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	20	9	10	6	NT	11	26
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	ND	NT	1	2
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.8	NT	11.0	10.9
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-9. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2004, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2004		Batch Size:		14181 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:		10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:		24 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:		GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted					
			Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	NT	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	55	55	NT	65	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.4	6.6	6.4	NT	6.3	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.8	101.0	98.0	100.0	NT	99.0	100.0
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	102.1	102.1	102.8	99.8	NT	101.4	99.9
Ceftazidime degradation products: (% w/w)								
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.06	0.07	0.07	NT	0.11	0.09
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	ND	NT	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.06	0.07	<0.05	NT	0.06	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.05	0.05	0.05	NT	<0.05	0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.18	0.19	0.12	NT	0.17	0.14
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.05	0.07	0.16	0.10	NT	0.12	0.15
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)								
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	0.11	0.13	<0.1	<0.1	NT	0.10	0.26
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	NT	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	0.11	0.13	<0.1	<0.1	NT	0.10	0.26

Table 3.2.P.8.3-9. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2004, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:		Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg						
Batch No:		2004		Batch Size:		14181 vials		
Packaging:		Clear, Type I Glass Vial		Pack Size:		10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:		5 Nov 2012		Date of Manufacture:		24 Oct 2012		
API Manufacturer:		GSK Ulverston, United Kingdom		Product Manufacturer:		GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Initial	Storage Conditions: 30°C/75% RH, Inverted					
			Time (months)					
			3	6	12	18	24	36
Particulate matter								
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	9	15	17	14	NT	14	36
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	2	ND	ND	NT	1	1
Water content (%)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.9	NT	11.0	11.3
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies	NT	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002	NT	<0.002	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-10. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2002, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2002	Batch Size:	20550 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	22 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 40°C/75% RH, Inverted			
		Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	55	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.5	6.3	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	99.7	98.6	99.7
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	101.6	101.0	101.2
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.07	0.15	0.09
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	<0.05	0.08	0.10
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.05	0.07	0.28	0.25
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.09	0.11	0.22
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	0.16
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	0.16
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	11	14	17
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	1
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	NT	NT	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-11. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2003, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2003	Batch Size:	20600 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	23 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 40°C/75% RH, Inverted			
		Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	55	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.4	6.5	6.3	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	100.4	99.0	97.7	98.1
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	103.6	103.0	104.3	103.5
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.13	0.14	0.15
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.07	0.08	0.12
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.07	0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.06	0.26	0.28	0.50
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.06	0.13	0.16	0.28
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	20	12	31	42
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	2	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-12. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 2004, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2004	Batch Size:	14181 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	24 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 40°C/75% RH, Inverted			
		Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.4	6.5	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.8	100.6	100.0	98.6
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	102.1	101.6	103.0	104.2
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.07	0.08	0.09
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.06	0.07	0.11
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.13	0.20	0.32
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.05	0.09	0.11	0.22
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	0.11	<0.1	<0.1	0.11
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	0.11	<0.1	<0.1	0.11
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	9	11	34	40
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	1	2	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-13. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2002, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2002	Batch Size:	20550 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	22 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
		Storage Conditions: 40°C/75% RH, Upright			
Test	Acceptance Criteria	Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	55	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.5	6.4	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	99.7	99.6	98.1
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	101.8	99.7	101.5
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.07	0.08	0.10
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.06	<0.05	0.08
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.05	0.13	0.08	0.23
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.09	0.11	0.22
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	0.12	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	0.12	<0.1	<0.1
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	11	22	22
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	NT	NT	10.9
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-14. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2003, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2003	Batch Size:	20600 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	23 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 40°C/75% RH, Upright			
		Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.4	6.5	6.5	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	100.4	98.2	98.8	98.0
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	103.6	104.0	101.7	104.7
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.13	0.15	0.15
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.07	0.08	0.11
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	0.10
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.06	0.20	0.22	0.48
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.06	0.12	0.16	0.27
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products ^a	NMT 1.5% w/w	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	20	7	19	17
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	2	ND
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.7
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Table 3.2.P.8.3-15. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 2004, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Product Name:	Zavicefta (ceftazidime and avibactam) powder for concentrate for solution for infusion, 2000 mg + 500 mg				
Batch No:	2004	Batch Size:	14181 vials		
Packaging:	Clear, Type I Glass Vial	Pack Size:	10 vials		
Date of Commencement of Stability Study:	5 Nov 2012	Date of Manufacture:	24 Oct 2012		
API Manufacturer:	GSK Ulverston, United Kingdom	Product Manufacturer:	GSK Verona, Italy		
Test	Acceptance Criteria	Storage Conditions: 40°C/75% RH, Upright			
		Initial	Time (months)		
			1	3	6
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.3	6.4	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.8	100.9	100.5	100.1
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	102.1	103.0	102.0	102.4
Ceftazidime degradation products: (% w/w)					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.07	0.08	0.09
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.05	0.07	0.10
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	0.06
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.13	0.15	0.30
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	0.05	0.09	0.11	0.23
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)					
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	0.11	0.15	0.11	0.10
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	0.11	0.15	0.11	0.10
Particulate matter					
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	9	2	20	15
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	ND	1
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	10.9	NT	NT	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	NT	NT	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.002	NT	NT	<0.002

API = active pharmaceutical ingredient; EU = endotoxin units; GSK = GlaxoSmithKline; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; RH = relative humidity; USP = current edition of the United States Pharmacopoeia; w/w = weight/weight.

a. End of shelf-life limit applied for in-use shelf-life of reconstituted drug product as per prescribing information.

Analytical Procedures

Analytical procedures used in stability testing are presented; refer to [Section 3.2.P.5.2 Analytical Procedures for Drug Product](#).

Validation of Analytical Procedures

The validation of analytical procedures used in stability testing is presented; refer to [Section 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures for Drug Product](#).

3.2.P.8.3. STABILITY DATA FOR DRUG PRODUCT - SPECIAL STUDIES

Results of Tests

The stability data are presented in [Table 3.2.P.8.3-1](#) to [Table 3.2.P.8.3-5](#).

Abbreviations and Reporting Criteria

The following abbreviations are used in the results tables:

RH	=	Relative humidity
NLT	=	Not less than
NT	=	Not tested
ND	=	None detected
NAV	=	Not available

Degradation product results are quoted using the following criteria:

- Results less than the reporting limit (0.05% w/w) but greater than or equal to the limit of detection are quoted as <0.05% w/w
- For Avibactam Decarbonyl the reporting limit is 0.1% w/w therefore results less than this but greater than or equal to the limit of detection are quoted as <0.1% w/w
- Values less than the limit of detection are quoted as none detected (ND)
- Total degradation products include those $\geq 0.05\%$ w/w

Table 3.2.P.8.3-1. Drug Product, Single Vial, Batch 2002, Photo Stability

Test	Acceptance Criteria	Initial	Light Exposed ^a	Light Protected ^a
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.5	6.4
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.4	100.5	100.1
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	100.5	100.6	99.8
Ceftazidime degradation products: (% w/w)				
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.40	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	<0.05	<0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.40	<0.05
Pyridine content	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.05	<0.05
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)				
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	ND	<0.1	ND
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	ND	<0.1	ND
Particulate matter				
≥10 µm	NMT 6000 particles/vial	10	12	17
≥25 µm	NMT 600 particles/vial	ND	ND	1
Water content (% w/w)	NMT 12% w/w	11.0	10.8	10.8
Sterility	Complies with the requirements of the Ph Eur/USP	Complies	Complies	Complies
Bacterial endotoxins (EU/mg)	NMT 0.09 EU/mg	<0.10	<0.10	<0.10

EU = endotoxin units; ND = none detected; NMT = not more than; NT = not tested; Ph Eur = current edition of the European Pharmacopoeia; USP = current edition of the United States Pharmacopeia; w/w = weight/weight.

a. Period of time equivalent to 1.2 million lux hours of visible light and 200 watt hours/m² UVA light.

Table 3.2.P.8.3-2. Drug Product, Single Vial, Upright, Batch 0001, 50°C, Clear Type I Glass Vial

Test	Acceptance Criteria	Initial	Time (months)
			1
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	65	75
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.2	6.2
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.6	98.5
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	99.4	98.9
Ceftazidime degradation products: (% w/w)			
Impurity A	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.1
Impurity B	NMT 0.2% w/w	ND	<0.05
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	<0.05	0.05
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	<0.05	0.09
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	<0.05	0.3
Pyridine content (% w/w)	NMT 0.4% w/w	<0.05	0.2
Avibactam sodium degradation products: (% w/w)			
Avibactam Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	ND	<0.1
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	ND	<0.1

ND = none detected; NMT = not more than; w/w = weight/weight.

Table 3.2.P.8.3-3. Drug Product, Single Vial, Inverted, Batch 24102012, 25°C/60% RH, Clear Type I Glass Vial

Test	Acceptance Criteria	Initial	3 months	6 months	12 months	24 months	36 months
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.3	6.4	6.2	6.2	6.3
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.0	100.0	99.8	100.2	100.7	101.2
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	104.5	103.3	103.1	100.5	102.0	101.3
Ceftazidime degradation products							
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.08	0.08	0.08	0.12	0.10
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	ND	ND	ND	ND
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	0.06	0.08	0.08	0.06	0.07	0.06
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.18	0.21	0.23	0.19	0.24	0.20
Pyridine	NMT 0.4% w/w	0.08	0.09	0.18	0.11	0.12	0.13
Avibactam degradation products							
Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	ND	<0.1	ND	0.12	0.06
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	ND	0.07
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	ND	<0.1	ND	0.12	0.13
Particulate matter							
NLT 10 µm	NMT 6000 particles/vial	8	10	8	9	32	19
NLT 25 µm	NMT 600 particles/vial	1	ND	ND	ND	1	ND

ND = none detected; NLT = not less than; NMT = not more than; RH = relative humidity; w/w = weight/weight.

Table 3.2.P.8.3-4. Drug Product, 2000 mg + 500 mg, Single Vial, Inverted, Batch 24102012, 30°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Test	Acceptance Criteria	Initial	3 months	6 months	12 months	24 months	36 months
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	55	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.3	6.4	6.3	6.2	6.3
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.0	100.6	99.7	99.0	98.6	99.3
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	104.5	103.6	102.7	100.9	100.2	99.2
Ceftazidime degradation products							
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.08	0.09	0.09	0.12	0.10
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	ND	ND	ND	ND	ND
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	0.06	0.09	0.09	0.06	0.11	0.07
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	<0.05
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.18	0.23	0.24	0.26	0.28	0.17
Pyridine	NMT 0.4% w/w	0.08	0.11	0.19	0.14	0.17	0.20
Avibactam degradation products							
Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	ND	ND	<0.1	0.20	0.18
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND	ND	0.19
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	ND	ND	<0.1	0.20	0.43
Particulate matter							
NLT 10 µm	NMT 6000 particles/vial	8	8	4	11	36	16
NLT 25 µm	NMT 600 particles/vial	1	ND	ND	1	ND	ND

ND = none detected; NLT = not less than; NMT = not more than; RH = relative humidity; w/w = weight/weight.

Table 3.2.P.8.3-5. Drug Product, 2000 mg + 500 mg, Single Vial, Inverted, Batch 24102012, 40°C/75% RH, Clear Type I Glass Vial

Test	Acceptance Criteria	Initial	1 month	3 months	6 months
Description	White to pale yellow powder	Complies	Complies	Complies	Complies
Description on reconstitution	A clear and colourless to yellow solution free from visible particulate matter	Complies	Complies	Complies	Complies
Reconstitution time (seconds)	NMT 120 seconds	55	45	45	45
pH (reconstituted solution)	5.5 to 7.5	6.3	6.4	6.2	6.5
Ceftazidime assay (% label claim)	92% to 105.0% of label claim	101.0	100.6	99.8	98.6
Avibactam assay (% label claim)	93% to 105.0% of label claim	104.5	103.9	102.6	102.9
Ceftazidime degradation products					
Impurity A	NMT 0.2% w/w	0.06	0.09	0.10	0.11
Impurity B	NMT 0.2% w/w	<0.05	<0.05	<0.05	ND
Impurity G	NMT 0.4% w/w ^a	0.06	0.08	0.12	0.15
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	0.06	0.05	0.06	0.10
Total degradation products	NMT 1.0% w/w	0.18	0.28	0.33	0.49
Pyridine	NMT 0.4% w/w	0.08	0.13	0.16	0.30
Avibactam degradation products					
Decarbonyl	NMT 1.0% w/w	<0.1	ND	ND	ND
Individual unspecified	NMT 0.2% w/w	ND	ND	ND	ND
Total degradation products	NMT 1.5% w/w	<0.1	ND	ND	ND
Particulate matter					
NLT 10 µm	NMT 6000 particles/vial	8	13	22	28
NLT 25 µm	NMT 600 particles/vial	1	1	1	0

ND = none detected; NLT = not less than; NMT = not more than; RH = relative humidity; w/w = weight/weight.

3.2.P.2.6. COMPATIBILIDAD

Introducción

Se ha realizado un programa integral para evaluar la estabilidad en uso y compatibilidad del medicamento con diluyentes para infusión, bolsas intravenosas (I.V.) y líneas de infusión comunes.

Se realizaron los siguientes estudios:

- Evaluación de la estabilidad en uso del componente del medicamento ceftazidima mediante comparación con el mono producto aprobado ceftazidima inyectable (Según la Farmacopea de EE. UU. [USP])
- Evaluación de la estabilidad en uso del medicamento con diversos diluyentes de reconstitución
- Evaluación de la estabilidad en uso y compatibilidad del medicamento con diversos diluyentes I.V., bolsas I.V. y líneas de infusión.
- Estudio de exposición microbiana

Descripción experimental general

Todas las pruebas complementarias de estabilidad en uso que se realizaron utilizaron conjuntos de administración disponible comercialmente y diluyentes I.V. Los diluyentes I.V. utilizados fueron cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y solución de Hartmann. La solución de Ringer Lactato también se considera como calificada, debido a su composición cualitativa idéntica a la solución de Hartmann.

La preparación y almacenamiento de las soluciones para infusión se realizó de acuerdo con las instrucciones de manejo comercial previstas y se designaron para simular el uso clínico típico. Los estudios se realizaron sobre soluciones para infusión preparadas y almacenadas a 2 °C y 8 °C durante 24 horas, seguido por un periodo de 12 horas almacenadas a temperatura ambiente. Todas las soluciones se almacenaron refrigeradas en la oscuridad y fueron expuestas a condiciones de luz ambiente normales a temperatura ambiente. A menos que se indicara lo contrario, los viales del medicamento se reconstituyeron con agua para inyección estéril (según la USP).

Se recolectaron muestras de alícuotas de las bolsas de infusión/líneas de administración al principio y en momentos predeterminados durante el periodo de la prueba.

Se ha evaluado el componente del medicamento ceftazidima mediante comparación con el producto disponible comercialmente ceftazidima inyectable (según la USP). Por lo tanto, se presentaron los resultados de ceftazidima para la determinación y productos de degradación como tasas de degradación para permitir comparación de datos.

Evaluación de la Estabilidad en Uso del Componente del Medicamento Ceftazidima Mediante Comparación con el Mono Producto Aprobado Ceftazidima Inyectable (según la USP)

El medicamento es una combinación de mezcla de ceftazidima carbonato y avibactam sódico.

El componente de la mezcla de ceftazidima carbonato es un producto establecido hace mucho tiempo y comercializado por GlaxoSmithKline (GSK) como ceftazidima inyectable (FORTUM/FORTAZ). Se fabrica con el mismo proceso utilizado para el producto comercial y posee la misma calidad.

El producto comercial, FORTUM, posee un periodo de validez en uso de 24 horas cuando se almacena a menos de 25 °C y de 24 horas almacenado a una temperatura de 2 °C a 8 °C. Se calificó el periodo de validez en uso del componente del medicamento ceftazidima de conformidad con los lineamientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre “Especificaciones de establecimiento de impurezas relacionadas con antibióticos EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009” mediante comparación con el producto aprobado, FORTUM. Por lo tanto se realizó un estudio comparativo paralelo para demostrar que la presencia de avibactam sódico no afecta la tasa o el mecanismo de degradación de ceftazidima en diluyentes I.V. comunes.

Descripción del estudio

Las soluciones de infusión que contienen ceftazidima inyectable (USP) y avibactam sódico (producto combinado) y ceftazidima inyectable (USP) solamente se prepararon en diluyentes I.V. comunes; cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato) en concentraciones equivalentes a las propuestas para uso clínico (ceftazidima 20 mg/mL y avibactam 5 mg/mL). Consulte el [Apéndice C](#), y la [Tabla 3.2.P.2.6-C1](#) para obtener detalles sobre el diluyente I.V.

Se recolectaron muestras de alícuotas de las bolsas de infusión/líneas de administración en momentos predeterminados durante el periodo de almacenamiento. Las muestras se analizaron con relación a la determinación y productos de degradación de los componentes activos de ceftazidima y avibactam (solamente para control).

Resumen de los resultados y análisis

Se realizó una evaluación estadística de los datos de tendencia sobre el ensayo de ceftazidima y los productos de degradación de ceftazidima. Se empleó el análisis de covarianza (ANCOVA), para determinar la equidad entre las tasas (pendientes) de degradación de ceftazidima observadas en la solución del producto combinado y aquellas observadas en la solución de ceftazidima inyectable de la USP. Las pruebas se realizaron con un nivel de importancia de 0,25, según recomendación del lineamiento Q1E de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). En la [Tabla 3.2.P.2.6.-1](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-2](#) se presenta un resumen de las tasas medias de degradación para la determinación de ceftazidima y los productos de degradación de ceftazidima claves.

Tabla 3.2.P.2.6.-1. Comparación de Tasas de Degradación del Medicamento Compuesto y Ceftazidima Inyectable (USP) en Cloruro de Sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%

Prueba	Solución/Tasa de Degradación (%/hora)					
	Cloruro de Sodio al 0,9%			Dextrosa al 5%		
	Medicamento	Ceftazidima Inyectable	Valor P ^a	Medicamento	Ceftazidima Inyectable	Valor P ^a
Determinación de ceftazidima	-0,24	-0,17	0,81	-0,23	-0,24	0,99
Productos de degradación de ceftazidima:						
Impureza A	0,0042	0,0045	0,53	0,0058	0,0056	0,77
Impureza B	0,0063	0,0090	0,26	0,0055	0,0088	0,25
Impureza G	0,073	0,077	0,49	0,083	0,084	0,72
Otra impureza más alta no especificada	0,0063	0,0060	0,86	0,0076	0,0073	0,75
Total de impurezas	0,11	0,10	0,82	0,14	0,16	0,50
Piridina	0,012	0,012	0,79	0,021	0,020	0,65

a. El nivel de importancia para la prueba de análisis de covarianza (ANCOVA) es 0,25. Los productos de degradación con valores $P \geq 0,25$ poseen tasas que no muestran diferencias significativas entre los productos.

Tabla 3.2.P.2.6-2. Comparación de las Tasas de Degradación para el Producto Combinado y Ceftazidima Inyectable (según la USP) en Dextrosa al 2,5% y Cloruro de Sodio al 0,45% y en Solución de Hartmann (Equivalente a la Solución de Ringer Lactato)

Prueba	Solución/Tasa de Degradación (%/hora)					
	Dextrosa al 2,5% y Cloruro de Sodio al 0,45%			Solución de Hartmann (Equivalente a la Solución de Ringer Lactato)		
	Medicamento	Ceftazidima Inyectable	Valor P ^a	Medicamento	Ceftazidima Inyectable	Valor P ^a
Determinación de ceftazidima	-0,21	-0,22	0,92	-0,18	-0,20	0,84
Productos de degradación de ceftazidima						
Impureza A	0,0054	0,0057	0,52	0,0040	0,0042	0,76
Impureza B	0,0063	0,0070	0,67	0,0064	0,0047	0,34
Impureza G	0,080	0,078	0,72	0,070	0,069	0,82
Otra impureza más alta no especificada	0,0079	0,0091	0,31	0,0074	0,0089	0,44
Total de impurezas	0,13	0,13	0,77	0,11	0,11	0,79
Piridina	0,018	0,020	0,40	0,013	0,013	0,93

a. El nivel de importancia para la prueba de ANCOVA es 0,25. Los productos de degradación con valores $p \geq 0,25$ poseen tasas que no muestran diferencias significativas entre los productos.

No se observaron productos de degradación adicionales (>0,05%) en las soluciones para infusión del producto combinado al compararlos con los de ceftazidima inyectable (según la USP). El valor P determinado a partir de la comparación de las tasas de los productos de degradación de ANCOVA demostró ser igual o mayor que el nivel de importancia de 0,25. Las tasas de degradación de ceftazidima para soluciones del producto combinado demostraron ser comparables con aquellas de las soluciones de ceftazidima para inyectable (según la USP), en todos los diluyentes I.V. analizados.

Conclusión

La presencia de avibactam sódico demostró no afectar la tasa ni el mecanismo de degradación del componente del medicamento ceftazidima. La estabilidad en uso del componente del medicamento ceftazidima demostró ser comparable con la del producto aprobado ceftazidima inyectable (según la USP) en todos los diluyentes I.V.

Se evaluó la estabilidad del componente del medicamento ceftazidima con bolsas I.V. y líneas de infusión de diversos materiales de elaboración como parte del análisis de compatibilidad del medicamento (consultar las secciones posteriores de este documento para obtener más detalles). Las tasas de degradación de ceftazidima demostraron ser comparables con, o mejores que aquellas observadas para ceftazidima inyectable (según la USP) en todos los estudios realizados. No se observó tendencia en los datos que indicara incompatibilidad del medicamento con ninguna bolsa I.V. o línea de infusión, durante el periodo del análisis. La antigüedad del medicamento también demostró no tener efecto sobre la tasa ni el mecanismo de degradación de ceftazidima.

Por lo tanto, un periodo de validez en uso de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por 12 horas a temperatura ambiente controlada sería adecuado para asegurar la calidad del componente activo de ceftazidima.

Evaluación de Compatibilidad del Medicamento con Varios Diluyentes de Reconstitución

La estabilidad de soluciones reconstituidas del medicamento se evaluó durante un periodo de 30 minutos almacenado a temperatura ambiente.

Descripción del Estudio

Los viales del medicamento se reconstituyeron con 10 mL de diluyentes para infusión disponibles comercialmente, Agua para Inyección Estéril de la USP (sWFI), cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y solución de Hartmann (equivalente a la Solución de Ringer Lactato), para entregar concentraciones finales equivalentes a las propuestas en la etiqueta comercial (aproximadamente 167 mg/mL de ceftazidima y 42 mg/mL de avibactam). Los viales constituidos se almacenaron a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos y se expusieron a condiciones de luz ambiente normales. Las muestras se tomaron para los análisis en el punto temporal inicial y después del almacenamiento durante 30 minutos.

Los análisis se realizaron para monitorear la determinación de avibactam y los productos de degradación de avibactam, la determinación de ceftazidima, los productos de degradación de ceftazidima y piridina.

Resumen de los Resultados y Análisis

Se descubrió que el cambio observado en la determinación de avibactam, la determinación de ceftazidima, los productos de degradación de avibactam, los productos de degradación de ceftazidima y piridina fue insignificante al compararlo con la estabilidad en uso del medicamento durante el periodo de validez propuesto. No se observó ningún producto de degradación sobre el nivel de 0,1% p/p al final del análisis. No se observaron diferencias significativas en la estabilidad entre los diluyentes de reconstitución durante el periodo del análisis.

Conclusión

La estabilidad del medicamento reconstituido se ha demostrado en sWFI, cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato) durante un periodo de 30 minutos, al almacenarlo a temperatura ambiente.

Evaluación de la Estabilidad en Uso y Compatibilidad del Medicamento con Diversos Diluyentes I.V., Bolsas I.V. y Líneas de Infusión

Los estudios se realizaron para determinar la estabilidad en uso y compatibilidad del medicamento con diluyentes I.V., bolsas I.V. y líneas de infusión comunes. Se realizaron estudios adicionales para evaluar la compatibilidad del medicamento con el sistema del envase MINI-BAG PlusTM de Baxter y evaluar el efecto de la antigüedad del medicamento sobre la estabilidad en uso.

Evaluación de la Estabilidad en uso del Medicamento en Diluyentes I.V.

Se evaluó la estabilidad en uso del medicamento en diluyentes I.V. comunes.

Descripción del Estudio

Las soluciones para infusión del medicamento se prepararon en diluyentes I.V. comunes; cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato) en concentraciones de 20 mg/mL de ceftazidima: 5 mg/mL de avibactam y 40 mg/mL de ceftazidima: 10 mg/mL de avibactam (equivalente a la preparación en bolsas de 100 mL y 50 mL respectivamente). Consulte el [Apéndice C](#), y la [Tabla 3.2.P.2.6-C1](#) para obtener detalles sobre el diluyente.

El análisis se llevó a cabo para monitorear el ensayo de avibactam y los productos de degradación de avibactam (20 mg/mL de ceftazidima: 5 mg/mL de avibactam solamente) y el pH y material particulado subvisible (20 mg/mL ceftazidima: 5 mg/mL avibactam y 40 mg/mL ceftazidima: 10 mg/mL avibactam) durante el periodo del estudio.

Resumen de los Resultados y Análisis

En el [Apéndice B](#), la [Tabla 3.2.P.2.6-B1](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-B2](#) se presenta un resumen de los datos del estudio.

No se observó tendencia en los datos que indicara incompatibilidad del medicamento con ningún diluyente I.V. analizado. Las soluciones para infusión del medicamento demostraron que cumplen con las especificaciones del medicamento para la determinación de avibactam, productos de degradación de avibactam, pH y material particulado subvisible, en todos los diluyentes analizados durante el periodo del análisis.

Conclusión

El medicamento demostró ser compatible con las soluciones para infusión de cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyente combinado) y con la solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato) al almacenarlo durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por 12 horas a temperatura ambiente. Los datos también respaldan la compatibilidad del medicamento con todas las combinaciones de dextrosa y cloruro de sodio que contengan hasta 5% de dextrosa y hasta 0,9% de cloruro de sodio.

Evaluación de la Compatibilidad de la Solución para Infusión del Medicamento con Bolsas I.V. y Líneas de Infusión

Se realizó un estudio para evaluar la compatibilidad de las soluciones para infusión del medicamento, en 2 concentraciones, con bolsas y líneas de infusión de diversos materiales de elaboración.

Descripción del Estudio

El estudio utilizó un diseño factorial fraccional para evaluar la compatibilidad del medicamento con las bolsas de infusión y los conjuntos de administración de diferentes volúmenes y materiales de elaboración.

Las soluciones del medicamento se prepararon en bolsas I.V. que contenían 100 mL o 250 mL de diluyente de infusión de cloruro de sodio al 0,9%. Con relación a los volúmenes de bolsas de 100 mL la solución para infusión contenía ceftazidima y avibactam en una concentración nominal de 20 mg/mL y 5 mg/mL respectivamente. Con relación a los volúmenes de bolsas de 250 mL la solución para infusión contenía ceftazidima y avibactam en una concentración nominal de 8 mg/mL y 2 mg/mL respectivamente.

El análisis se realizó para monitorear la determinación de avibactam, los productos de degradación de avibactam, la determinación de ceftazidima, los productos de degradación de ceftazidima, piridina, el pH y el material particulado subvisible durante el periodo del estudio.

Para obtener más detalles sobre bolsas I.V. y líneas de infusión analizadas, consulte el [Apéndice C](#), la [Tabla 3.2.P.2.6-C2](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-C3](#)

Resumen de los Resultados y Análisis

Los datos del estudio se presentan en el [Apéndice B](#), la [Tabla 3.2.P.2.6-B3](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-B4](#).

No se observaron tendencias que indicaran incompatibilidad del medicamento con ninguno de los materiales del componente analizados. La determinación del medicamento permaneció inalterada por el cambio en el volumen/concentración de la bolsa. Las

soluciones para infusión del medicamento demostraron que cumplen con las especificaciones del medicamento para la determinación de avibactam, productos de degradación de avibactam, pH y material particulado subvisible en todas las combinaciones de las bolsas I.V. y líneas analizadas durante el periodo del análisis. Las tasas de degradación del componente del medicamento ceftazidima demostraron ser comparables, o mejores que las observadas de ceftazidima inyectable (según la USP). Estos datos se han resumido en el [Apéndice A](#), la [Tabla 3.2.P.2.6-A1](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-A2](#).

Conclusión

Se demostró la compatibilidad de las soluciones de infusión del medicamento con bolsas I.V. y líneas de infusión elaboradas a partir de componentes que contienen PVC, PO, PA, PP, PE, EVA y filtros en línea. Los datos presentados respaldan el uso de volúmenes de bolsas de 100 mL a 250 mL.

Evaluación de Compatibilidad del Medicamento con el Sistema de Envase MINI-BAG Plus de Baxter

El sistema de envase MINI-BAG Plus de Baxter es una bolsa de infusión propia con un adaptador integrado compatible con viales con tapa estándar de 20 mm, de dosis única y de medicamento en polvo. La bolsa presenta un sistema de cierre aséptico que permite la reconstitución y adición de contenidos del vial directamente a la bolsa de infusión. Se evaluó la compatibilidad de los viales del medicamento y las soluciones para infusión preparadas con el sistema de envase MINI-BAG Plus durante el periodo de almacenamiento propuesto.

Descripción del Estudio

Los viales del medicamento se encontraban conectados al adaptador de vial de MINI-BAG Plus, se reconstituyó el contenido del vial y se transfirió a la bolsa de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Con relación a los volúmenes de bolsas de 100 mL la solución para infusión resultante contenía ceftazidima y avibactam en una concentración nominal de 20 mg/mL y 5 mg/mL respectivamente. Con relación a los volúmenes de bolsas de 50 mL la solución para infusión contenía ceftazidima y avibactam en una concentración nominal de 40 mg/mL y 10 mg/mL respectivamente.

El análisis se realizó para monitorear la determinación de avibactam, productos de degradación de avibactam, la determinación de ceftazidima, productos de degradación de ceftazidima y piridina durante el periodo del estudio. También se evaluó la integridad del sello del vial/adaptador.

Los detalles de los envases MINI-BAG Plus se incluyen en el [Apéndice C](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-C4](#)

Resumen de los Resultados y Análisis

Los datos del estudio se presentan en el [Apéndice B](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-B5](#)

Las dimensiones del vial del medicamento cumplen con los requisitos de la especificación del fabricante de MINI-BAG Plus. Durante el análisis, los viales parecían estar conectados de forma segura al adaptador de vial y no se evidenció ninguna fuga en ninguna de las bolsas analizadas, al revisarlas de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes. Las

soluciones para infusión del medicamento demostraron que cumplen con la especificación del medicamento para la determinación de avibactam y productos de degradación de avibactam, en todas las combinaciones analizadas, durante el periodo del análisis. Las tasas de degradación del componente del medicamento ceftazidima demostraron ser comparables, o mejores que las observadas para ceftazidima inyectable de la USP. Estos datos se resumieron en el [Apéndice A](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-A3](#)

En un estudio realizado por el fabricante (Baxter Healthcare), se evaluó la integridad microbiana del vial acoplado, no reconstituido y el conjunto de MINI-BAG Plus. Los estudios sobre barreras microbianas mostraron que no se observó ningún ingreso de los organismos de exposición después de 15 días de almacenamiento a temperatura ambiente, o condiciones refrigeradas, cuando se preparó con viales que cumplieran con las especificaciones de los fabricantes.

Conclusión

El medicamento demostró ser compatible con el sistema de envase MINI-BAG Plus de Baxter. Los datos presentados respaldan el uso de volúmenes de bolsa de 50 mL a 100 mL.

Evaluación de la Antigüedad del Medicamento sobre la Estabilidad en Uso del Medicamento

Se evaluó el efecto de la antigüedad del medicamento sobre la estabilidad en uso.

Descripción del Estudio

Se prepararon soluciones para infusión de 3 lotes del medicamento, con distinta antigüedad, en una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Cada lote se preparó en bolsas I.V. con volúmenes de 50 mL y 100 mL, lo que dio como resultado concentraciones nominales de ceftazidima y avibactam de 40 mg/mL y 10 mg/mL y de 20 mg/mL y 5 mg/mL, respectivamente. Consulte el [Apéndice C](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-C5](#) para obtener detalles de los componentes.

El análisis se realizó para monitorear la determinación de avibactam, los productos de degradación de avibactam, la determinación de ceftazidima, los productos de degradación de ceftazidima, piridina, el pH y el material particulado subvisible durante el periodo del estudio.

Resumen de los Resultados y Análisis

Los datos del estudio se presentan en el [Apéndice B](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-B6](#).

Las soluciones de infusión de todos los lotes del medicamento analizado demostraron que cumplen con la especificación del medicamento para la determinación de avibactam, los productos de degradación de avibactam, el pH y el material particulado subvisible, en ambas concentraciones, durante el periodo del análisis. Las tasas de degradación del componente del medicamento ceftazidima demostraron ser comparables, o mejores que las observadas de ceftazidima inyectable de la USP. Estos datos se resumieron en el [Apéndice A](#) y la [Tabla 3.2.P.2.6-A4](#).

Conclusión

La antigüedad del lote del medicamento no afectó la estabilidad en uso del medicamento cuando se almacenó durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, luego de 12 horas a temperatura ambiente controlada.

Estudio de Exposición Microbiana

Se llevó a cabo un estudio de exposición microbiana sobre los diluyentes para infusión comunes del medicamento durante un periodo de 72 horas para evaluar el potencial de proliferación microbiana. El estudio consistió en una exposición de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C seguida por más de 3 veces el tiempo de almacenamiento recomendado de 12 horas bajo las peores condiciones de temperatura ambiente. Los microorganismos de exposición incluyeron cepas descritas en la USP <51> y flora cutánea típica o especies asociadas con infecciones transmitidas en el hospital.

Descripción del Estudio

Las soluciones para infusión del medicamento se prepararon en cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% (diluyentes combinados) y en bolsas I.V. de solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato). Las bolsas I.V. se prepararon en la concentración clínica más baja, equivalente a una bolsa de 250 mL, que contenía aproximadamente 8 mg/mL de ceftazidima y 2 mg/mL de avibactam, lo cual es el peor caso de proliferación microbiana potencial. Las bolsas I.V. se inocularon con aproximadamente 10 UFC/mL a 100 UFC/mL de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* y *Klebsiella pneumoniae*. Posteriormente las bolsas se almacenaron durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C seguido por 48 horas a temperatura ambiente controlada. Los recuentos microbianos se realizaron en el punto temporal inicial y en los puntos temporales acumulativos de 24, 30, 36, 48 y 72 horas.

Resultados y Análisis

En el punto temporal inicial, los recuentos microbianos de 20 UFC/mL a 120 UFC/mL de todos los microorganismos de prueba se obtuvieron en las soluciones de infusión. En todos los puntos temporales posteriores, los recuentos microbianos no mostraron aumento (aumento de $<0,5 \log_{10}$ UFC/mL) en comparación con los niveles iniciales de recuento del inóculo en ninguna de las soluciones de infusión.

Conclusión

El medicamento constituido no respalda la proliferación microbiana en caso de contaminación microbiana extrínseca en ninguno de los diluyentes analizados, al almacenarlo durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por un periodo máximo de 48 horas a temperatura ambiente controlada.

Conclusión Global

Los datos obtenidos a partir de todos los estudios de estabilidad en uso y compatibilidad respaldan la administración del medicamento como se muestra a continuación:

- Reconstitución y dilución del medicamento con los siguientes diluyentes I.V.: cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, todas las combinaciones de dextrosa y cloruro de sodio que contengan hasta 5% de dextrosa y 0,9% de cloruro de sodio y solución de Hartmann (equivalente a la solución de Ringer Lactato)
- Administración del medicamento con bolsas I.V. y líneas de infusión que contienen PVC, PO, PA, PP, PE, EVA y filtros en línea
- Preparación de soluciones de infusión del medicamento con concentraciones de ceftazidima y avibactam de 8 mg/mL y 2 mg/mL a 40 mg/mL y 10 mg/mL respectivamente (equivalente a volúmenes de bolsas I.V. de 50 mL a 250 mL)
- Administración del medicamento con el sistema de envase MINIBAG plus[®] de Baxter
- Almacenamiento de las soluciones para infusión preparadas del medicamento durante un periodo máximo de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por un periodo máximo de 12 horas a temperatura ambiente

Apéndice A Datos de Estabilidad en Uso y de Compatibilidad de Ceftazidima

Los resúmenes de los datos de estabilidad en uso y compatibilidad del componente del medicamento ceftazidima se presentan desde la [Tabla 3.2.P.2.6-A1](#) hasta la [Tabla 3.2.P.2.6-A4](#).

Tabla 3.2.P.2.6-A1. Resumen de los Resultados de Ceftazidima del Estudio que Evalúa la Compatibilidad del Medicamento con Bolsas I.V. (PVC y PO/PA) y líneas de Infusión (PE y PVC)

Prueba		Tasa de Degradación de Ceftazidima Durante más de 12 Horas a Temperatura Ambiente, Luego de Almacenamiento Durante 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C					
		Bolsa I.V.	PVC	PVC	PVC	PO/PA	PO/PA
		Línea de Infusión	PVC	PVC	PE	PE	PE
		Volumen de Bolsa	250 mL	100 mL	100 mL	250 mL	100 mL
Ensayo de ceftazidima (como % de inicio)	%/hora		-0,14	-0,20	-0,23	-0,14	-0,18
Productos de degradación de ceftazidima							
Impureza A	%/hora		0,0017	0,0015	0,0013	0,00096	0,0014
Impureza B	%/hora		0,00023	0,00013	0,00007	0,00047	0,00065
Impureza G	%/hora		0,035	0,035	0,034	0,036	0,028
Otro producto de degradación más alto no especificada	%/hora		0,00076	0,0018	0,0045	0,0052	0,0075
Total de los productos de degradación	%/hora		0,077	0,076	0,078	0,069	0,075
Piridina	%/hora		0,010	0,011	0,011	0,010	0,011

Tabla 3.2.P.2.6-A2. Resumen de los Resultados de Ceftazidima del Estudio que Evalúa la Compatibilidad del Medicamento con Bolsas I.V. (PE/PP y EVA) y líneas de Infusión (PE y PVC)

Prueba		Tasa de Degradación de Ceftazidima Durante más de 12 Horas a Temperatura Ambiente, Luego de Almacenamiento Durante 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C					
		Bolsa I.V.	PE/PP	PE/PP	PE/PP	EVA	EVA
		Línea de Infusión	PVC	PE	PE	PE	PVC
		Volumen de Bolsa	250 mL	100 mL	250 mL	250 mL	100 mL
Ensayo de ceftazidima (como % de inicio)	%/hora		-0,19	-0,16	-0,17	-0,20	-0,18
Productos de degradación de ceftazidima							
Impureza A	%/hora		0,00068	0,0011	0,00089	0,0018	0,0014
Impureza B	%/hora		0,00023	0,00061	-0,0013	0,00031	-0,00023
Impureza G	%/hora		0,029	0,034	0,041	0,037	0,038
Otro producto de degradación más alto no especificada	%/hora		0,0072	0,0060	0,0074	0,0077	0,020
Total de los productos de degradación	%/hora		0,062	0,076	0,101	0,075	0,120
Piridina	%/hora		0,010	0,012	0,011	0,010	0,012

Tabla 3.2.P.2.6-A3. Resumen de los Resultados de Ceftazidima del Estudio de Compatibilidad con relación al Sistema de Envase MINI-BAG Plus de Baxter

Prueba		Tasa de Degradación de Ceftazidima Durante más de 12 Horas a Temperatura Ambiente, Luego de Almacenamiento Durante 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C			
		Cloruro de Sodio al 0,9% Bolsa de 100 mL	Dextrosa al 5% Bolsa de 100 mL	Cloruro de Sodio al 0,9% Bolsa de 50 mL	Dextrosa al 5% Bolsa de 50 mL
Ensayo de ceftazidima (como % de inicio)	%/hora	-0,08	-0,26	-0,09	-0,23
Productos de degradación de ceftazidima					
Impureza A	%/hora	0,0013	0,0014	0,0016	0,0019
Impureza B	%/hora	0,0039	0,0041	0,0036	0,0042
Impureza G	%/hora	0,025	0,025	0,024	0,025
Otro producto de degradación más alto no especificada	%/hora	0,0095	0,0119	0,0076	0,0074
Total de los productos de degradación	%/hora	0,055	0,067	0,076	0,084
Piridina	%/hora	0,0072	0,0095	0,0058	0,0101

Tabla 3.2.P.2.6-A4. Resumen de los Resultados de Ceftazidima del Estudio que Evalúa el Efecto de la Antigüedad del Lote sobre la Estabilidad en Uso del Medicamento

Prueba		Tasa de Degradación de Ceftazidima Durante más de 12 Horas a Temperatura Ambiente, Luego de Almacenamiento Durante 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C					
	Número de Lote del Medicamento	2002	3001	3002	2002	3001	3002
	Volumen de Bolsa	50 mL	50 mL	50 mL	100 mL	100 mL	100 mL
Ensayo de ceftazidima (como % de inicio)	%/hora	−0,073	−0,123	−0,077	−0,28	−0,26	−0,22
Productos de degradación de ceftazidima							
Impureza A	%/hora	0,0014	0,0021	0,0009	0,0023	0,0023	0,0022

Tabla 3.2.P.2.6-A4. Resumen de los Resultados de Ceftazidima del Estudio que Evalúa el Efecto de la Antigüedad del Lote sobre la Estabilidad en Uso del Medicamento

Prueba		Tasa de Degradación de Ceftazidima Durante más de 12 Horas a Temperatura Ambiente, Luego de Almacenamiento Durante 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C					
	Número de Lote del Medicamento	2002	3001	3002	2002	3001	3002
	Volumen de Bolsa	50 mL	50 mL	50 mL	100 mL	100 mL	100 mL
Impureza B	%/hora	0,0029	0,0036	0,0038	0,0038	0,0040	0,0042
Impureza G	%/hora	0,021	0,024	0,021	0,026	0,030	0,030
Otro producto de degradación más alto no especificada	%/hora	0,0067	0,0081	0,0068	0,0079	0,0077	0,0086
Total de los productos de degradación	%/hora	0,051	0,059	0,052	0,064	0,070	0,071
Piridina	%/hora	0,0076	0,0064	0,0073	0,0090	0,0086	0,0093

Apéndice B Datos de Estabilidad en Uso y de Compatibilidad para las Pruebas de Físicas y de Avibactam

Los resúmenes de los datos del componente del medicamento avibactam y las pruebas físicas se presentan desde la [Tabla 3.2.P.2.6-B1](#) hasta la [Tabla 3.2.P.2.6-B6](#).

Tabla 3.2.P.2.6-B1. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa la Estabilidad en Uso del Medicamento en Diversos Diluyentes I.V., Luego de 24 Horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Criterios de Aceptación	Resultados			
		Cloruro de Sodio al 0,9%	Dextrosa al 5%	Dextrosa al 2,5% + cloruro de sodio al 0,45%	Solución de Hartmann ^a
Avibactam (como % de inicio)	90,0% a 105,0%	100,6	98,7	98,0	99,5
Productos de degradación de avibactam:					
Avibactam decarbonil	≤1,0% p/p	0,67	0,36	0,43	0,52
Producto de degradación más alto no especificada	≤0,2% p/p	ND	ND	ND	ND
Total de los productos de degradación	≤1,5% p/p	0,67	0,36	0,43	0,52

ND = no detectado; ≤ = menor que o igual a.

a. Equivalente a la Solución de Ringer Lactato.

Tabla 3.2.P.2.6-B2. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa pH y Material Particulado Subvisible del Medicamento, en Diversos Diluyentes I.V., Luego de 24 Horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Criterios de Aceptación	Resultados			
		Cloruro de Sodio al 0,9%	Dextrosa al 5%	Dextrosa al 2,5% + Cloruro de sodio al 0,45%	Solución de Hartmann ^a
20 mg/mL de ceftazidima y 5 mg/mL de avibactam					
pH	5,5-7,5	6,6	6,6	6,5	6,6
Material particulado subvisible:					
≥10 µm	≤6000 partículas	260	120	114	387
≥25 µm	≤600 partículas	14	0	0	0
40 mg/mL de ceftazidima y 10 mg/mL de avibactam					
pH	5,5-7,5	6,5	6,7	6,8	7,3

Tabla 3.2.P.2.6-B2. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa pH y Material Particulado Subvisible del Medicamento, en Diversos Diluyentes I.V., Luego de 24 Horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, seguido por 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Criterios de Aceptación	Resultados			
		Cloruro de Sodio al 0,9%	Dextrosa al 5%	Dextrosa al 2,5% + Cloruro de sodio al 0,45%	Solución de Hartmann ^a
Material particulado subvisible:					
≥10 µm	≤6000 partículas	140	147	60	20
≥25 µm	≤600 partículas	0	0	0	0

≥ = mayor que o igual a; ≤ = menor que o igual a.

a. Equivalente a la solución de Ringer Lactato.

Tabla 3.2.P.2.6-B3. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa la Compatibilidad del Medicamento con Bolsas I.V. (PVC y PO/PA) y Líneas de Infusión (PE y PVC), Luego de Almacenamiento durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, Más 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Bolsa I.V. Línea de Infusión Volumen del Diluyente Criterios de Aceptación	Resultados					
		PVC	PVC	PVC	PO/PA	PO/PA	PO/PA
		PVC	PVC	PE	PE	PE	PVC
		250 mL	100 mL	100 mL	250 mL	100 mL	100 mL
Avibactam (como % de inicio)	90,0% a 105,0%	98,9	98,1	99,2	98,6	99,1	100,6
Productos de degradación de avibactam:							
Avibactam decarbonil	≤1,0% p/p	0,35	0,52	0,61	0,34	0,54	0,67
Producto de degradación más alto no especificada	≤0,2% p/p	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total de los productos de degradación	≤1,5% p/p	0,35	0,52	0,61	0,34	0,54	0,67
pH	5,5-7,5	6,5	6,6	6,8	6,6	6,7	6,6

Tabla 3.2.P.2.6-B3. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa la Compatibilidad del Medicamento con Bolsas I.V. (PVC y PO/PA) y Líneas de Infusión (PE y PVC), Luego de Almacenamiento durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, Más 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Bolsa I.V. Línea de Infusión Volumen del Diluyente Criterios de Aceptación	Resultados					
		PVC	PVC	PVC	PO/PA	PO/PA	PO/PA
		PVC	PVC	PE	PE	PE	PVC
		250 mL	100 mL	100 mL	250 mL	100 mL	100 mL
Material particulado subvisible:							
≥10 µm	≤6000 partículas	700	220	320	1750	427	260
≥25 µm	≤600 partículas	17	7	0	17	0	14

ND = no detectado; ≥ = mayor que o igual a; ≤ = menor que o igual a.

Tabla 3.2.P.2.6-B4. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa la Compatibilidad del Medicamento con Bolsas I.V. (PE/PP y EVA) y Líneas de Infusión (PE y PVC), Luego de Almacenamiento durante 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, Más 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	Bolsa I.V.	PE/PP	PE/PP	PE/PP	EVA	EVA	EVA
	Línea de Infusión	PVC	PE	PE	PE	PVC	PVC
	Concentración	250 mL	100 mL	250 mL	250 mL	100 mL	250 mL
	Criterios de Aceptación	Resultados					
Avibactam (como % de inicio)	90,0% a 105,0%	101,5	99,0	99,3	100,0	97,7	99,8
Productos de degradación de avibactam:							
Avibactam decarbonil	≤1,0% p/p	0,32	0,47	0,40	0,33	0,62	0,31
Producto de degradación más alto no especificada	≤0,2% p/p	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total de los productos de degradación	≤1,5% p/p	0,32	0,47	0,40	0,33	0,62	0,31
pH	5,5-7,5	6,7	6,8	6,7	6,9	7,3	6,8
Material particulado subvisible:							
≥10 µm	≤6000 partículas	100	1220	450	3534	234	1284
≥25 µm	≤600 partículas	0	0	0	150	7	150

ND = no detectado; ≥: = mayor que o igual a. ≤ = menor que o igual a.

Tabla 3.2.P.2.6-B5. Resumen del Estudio de Compatibilidad del Sistema de Envase MINI-BAG Plus de Baxter

Prueba	Criterios de Aceptación	Resultados Después de 24 Horas a una Temperatura de 2 °C a 8 °C más 12 Horas a Temperatura Ambiente			
		Cloruro de Sodio al 0,9%, bolsa de 100 mL	Dextrosa al 5%, bolsa de 100 mL	Cloruro de Sodio al 0,9%, bolsa de 50 mL	Dextrosa al 5%, bolsa de 50 mL
Avibactam (como % de inicio)	90,0% a 105,0%	100,4	100,0	101,4	98,8
Productos de degradación de avibactam:					
Avibactam decarbonil	≤1,0% p/p	0,35	0,27	0,56	0,59
Producto de degradación más alto no especificada	≤0,2% p/p	ND	ND	ND	ND
Total de los productos de degradación	≤1,5% p/p	0,35	0,27	0,56	0,59

ND = no detectado; ≤ = menor que o igual a.

Tabla 3.2.P.2.6-B6. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa el Efecto de la Antigüedad del Lote sobre la Estabilidad en Uso del Medicamento Luego de Almacenamiento durante 24 Horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, Más 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	N.º de Lote del Medicamento	2002	3001	3002	2002	3001	3002
	Volumen de Bolsa	50 mL	50 mL	50 mL	100 mL	100 mL	100 mL
	Criterios de Aceptación	Resultados					
Avibactam (como % de inicio)	90,0% a 105,0%	101,3	101,4	100,9	100,2	99,9	100,3
Productos de degradación de avibactam:							
Avibactam decarbonil	≤1,0% p/p	0,57	0,56	0,55	0,50	0,53	0,49
Producto de degradación más alto no especificada	≤0,2% p/p	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total de los productos de degradación	≤1,5% p/p	0,57	0,56	0,55	0,50	0,53	0,49
pH	5,5-7,5	NA	NA	NA	6,9	6,8	6,8
Material particulado subvisible:							
≥10 µm	≤6000 partículas	NA	NA	NA	117	144	114

Tabla 3.2.P.2.6-B6. Resumen de los Resultados del Estudio que Evalúa el Efecto de la Antigüedad del Lote sobre la Estabilidad en Uso del Medicamento Luego de Almacenamiento durante 24 Horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, Más 12 Horas a Temperatura Ambiente

Prueba	N.º de Lote del Medicamento	2002	3001	3002	2002	3001	3002
	Volumen de Bolsa	50 mL	50 mL	50 mL	100 mL	100 mL	100 mL
	Criterios de Aceptación	Resultados					
≥25 µm	≤600 partículas	NA	NA	NA	7	0	0

ND = no detectado; ≥ = mayor que o igual a; ≤ = menor que o igual a; NA = no analizado.

Apéndice C Detalles de los Componentes I.V. Utilizados Durante el Análisis

Desde la Tabla 3.2.P.2.6-C1 hasta la [Tabla 3.2.P.2.6-C5](#) se detalla un resumen de los diluyentes I.V., bolsas I.V. y líneas de infusión utilizadas durante el análisis.

Tabla 3.2.P.2.6-C1. Fuente de Diluyentes I.V. Utilizados en Estudios de Compatibilidad de Diluyentes

Componente	Material primario de contacto con el producto	Fabricante	Descripción	Referencia
Bolsa de infusión	PO/PA	Baxter	Viaflo, cloruro de sodio al 0,9%	FE1307
Bolsa de infusión	PO/PA	Baxter	Viaflo, dextrosa al 5%	FE0087
Bolsa de infusión	PO/PA	Baxter	Viaflo, cloruro de sodio al 0,45% + dextrosa al 2,5%	FE1023
Bolsa de infusión	PO/PA	Baxter	Viaflo, solución de Hartmann ^a (lactato de sodio)	FKE2323
Línea de infusión	PVC	Baxter	Flo-Gard, 232 cm	MMC9611L

PO/PA = poliolefina/poliamida; PVC = cloruro de polivinilo.

a. Equivalente a la solución de Ringer lactato.

Tabla 3.2.P.2.6-C2. Detalles de Bolsas I.V. Utilizadas en Análisis de Compatibilidad

Diluyente de infusión	Detalles del Producto y Material de Contacto Primario			
	PVC	PO/PA	PE/PP	EVA
Cloruro de sodio al 0,9%	Macoflex 100 mL de Macopharma Ref SA10010B	Viaflo 100 mL de Baxter Ref FE1307	Freeflex 100 mL de Fresenius Kabi Ref B248951	Monocapa de Freka Mix 250 mL (sin llenar) Fresenius Kabi, Ref. F2860051
	Macoflex 250 mL de Macopharma Ref SA100253	Viaflo 250 mL de Baxter Ref FPE1322	Freeflex 250 mL de Fresenius Kabi Ref 2288532E	

EVA = etilen-vinil-acetato; PE = polietileno; PO/PA = poliolefina/poliamida; PP = polipropileno; PVC = cloruro de polivinilo.

Tabla 3.2.P.2.6-C3. Detalles de Líneas de Infusión Utilizadas en Análisis de Compatibilidad

Componente	Material Primario de Contacto con el Producto	Descripción	Referencia
Línea de infusión	PO/PA	Alaris, conjunto de baja capacidad de absorción de la vía de fluidos sin PVC	2260-0006
Línea de infusión	PVC	Flo-Gard 232 cm de Baxter, con filtro en línea	MMC9611L

PO/PA = poliolefina/poliamida; PVC = cloruro de polivinilo.

Tabla 3.2.P.2.6-C4. Detalles de Envases MINIBAG Plus

Diluyentes de infusión	Detalles del producto y material de contacto primario	
Cloruro de sodio al 0,9%	Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP, envase MINI-BAG Plus 50 mL , VIAFLEX (PVC) envase plástico, código del producto: 2B0042	Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP, envase MINI-BAG Plus 100 mL , VIAFLEX (PVC) envase plástico, código del producto: 2B0043
Dextrosa al 5%	Inyección de dextrosa al 5%, USP, envase MINI-BAG Plus 50 mL , VIAFLEX (PVC) envase plástico, código del producto: 2B0040	Inyección de dextrosa al 5%, USP, envase MINI-BAG Plus 100 mL , VIAFLEX (PVC) envase plástico, código del producto: 2B0041

PVC = cloruro de polivinilo.

Tabla 3.2.P.2.6-C5. Componentes Utilizados en la Evaluación de la Antigüedad del Medicamento.

	Volumen de la bolsa de 50 mL	Volumen de 100 mL
Diluyente	Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP	Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP
Bolsa I.V.	Envase MINI-BAG Plus 50 mL, VIAFLEX (PVC) envase plástico, código del producto: 2B0042	Macoflex 100 mL de Macopharma (PVC)
Línea de infusión	Flo-Gard 232 cm de Baxter, MMC9611L (PVC)	