



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-37905638- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2024-37905638- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición ANMAT N° DI-2024-2571-APN-ANMAT#MS, correspondiente a la Especialidad Medicinal denominada CEFTAAVI BAGÓ / CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM, forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN / CEFTAZIDIMA 2 g – AVIBACTAM 500 mg; aprobada por Certificado N° 60.105.

Que los errores detectados recaen en el Artículo 2° en el prospecto autorizado y en el certificado en la descripción del período de vida útil y en la forma de conservación.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícase el error material detectado en el Artículo 2º de la Disposición DI-2024-2571-APN-ANMAT#MS, apruebase y sustituyase el prospecto por el obrante en el documento IF-2024-55899539-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Rectifícase el error material detectado en el Certificado N° 60.105 de la Disposición DI-2024-2571-APN-ANMAT#MS, donde dice “PERIODO DE VIDA UTIL: NO CORRESPONDE”, debe decir: “PERIODO DE VIDA UTIL: 24 meses”; donde dice “FORMA DE CONSERVACION: HASTA NO CORRESPONDE. FORMA RECONSTITUIDA: FORMA DE CONSERVACION: DESDE: NO CORRESPONDE HASTA NO CORRESPONDE”, debe decir: “FORMA DE CONSERVACION: Temperatura ambiente hasta 25°C. FORMA RECONSTITUIDA: FORMA DE CONSERVACION: DESDE: 2°C HASTA 8 °C”.

ARTÍCULO 3º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 60.105, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-37905638- -APN-DGA#ANMAT

mb

PROYECTO DE PROSPECTO

Ceftaavi Bagó **Ceftazidima 2 g** **Avibactam 500 mg** **Polvo para concentrado para solución para perfusión**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Ceftazidima (como Ceftazidima Pentahidrato 2,3297 g) 2 g; Avibactam (como Avibactam Sódico 543,5 mg) 500 mg. Excipiente: Carbonato de Sodio Anhidro 232,9 mg.

Ceftaavi Bagó contiene aproximadamente 146 mg de sodio por frasco-ampolla.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibacterianos de uso sistémico. Código ATC: J01DD52

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Ceftazidima-Avibactam.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina” (Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>).

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales o Sociedades Científicas Reconocidas.

Ceftaavi Bagó está indicado en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones:

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

Para el tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada, o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Ceftaavi Bagó está también indicado para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios gram-negativos en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores con opciones terapéuticas limitadas.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Ceftazidima inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana.

Avibactam es un inhibidor no beta-lactámico de beta-lactamasa que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima que es estable a la hidrólisis. Inhibe las beta-lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo beta-lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo-beta-lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a Ceftazidima / Avibactam incluyen PBP mutadas o adquiridas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa a cualquiera de los dos componentes, expulsión activa de cualquiera de los dos componentes, y enzimas beta-lactamasas refractarias a la inhibición por Avibactam y capaces de hidrolizar Ceftazidima.

Actividad antibacteriana en combinación con otros agentes antibacterianos

No se ha demostrado sinergia ni antagonismo en estudios de combinación de medicamentos in vitro con Ceftazidima / Avibactam y metronidazol, tobramicina, levofloxacina, vancomicina, linezolid, colistina y tigeciclina.

Puntos de corte de sensibilidad

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

Microorganismos	Sensible	Resistente
Enterobacteriaceae	menor o igual a 8 mg/l	mayor a 8 mg/l
Pseudomonas aeruginosa	menor o igual a 8 mg/l	mayor a 8 mg/l

Relación farmacocinético / farmacodinámica

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de Ceftazidima frente a patógenos específicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo con concentración libre del fármaco por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de Ceftazidima / Avibactam en el intervalo de dosis (% fT mayor a CMI de Ceftazidima / Avibactam). Para Avibactam el índice farmacocinético / farmacodinámico es el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (CT) de Ceftazidima / Avibactam (% fT mayor a CT).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves.

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

Infecciones intra-abdominales complicadas

Microorganismos gram-negativos

. *Citrobacter freundii*

- . *Enterobacter cloacae*
- . *Escherichia coli*
- . *Klebsiella oxytoca*
- . *Klebsiella pneumoniae*
- . *Pseudomonas aeruginosa*

Infecciones del tracto urinario complicadas

Microorganismos gram-negativos

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

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

Microorganismos gram-negativos

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

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

Microorganismos gram-negativos

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

Los datos in vitro indican que las siguientes especies no son sensibles a Ceftazidima / Avibactam.

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

Población pediátrica

Ceftazidima / Avibactam se ha evaluado en pacientes pediátricos de 3 meses a 18 años de edad en estudios clínicos, uno en pacientes con IIAC y otro en pacientes con ITUc. El objetivo principal de cada estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de Ceftazidima / Avibactam (+/- metronidazol). Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia; la eficacia fue una variable descriptiva en ambos estudios.

Farmacocinética

Distribución

La unión de Ceftazidima y Avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10% y del 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en el estado estacionario de Ceftazidima y Avibactam son de aproximadamente 17 litros y 22 litros respectivamente, en adultos sanos tras dosis múltiples de 2 g / 0,5 g de Ceftazidima / Avibactam perfundidas

durante 2 horas cada 8 horas. Tanto Ceftazidima como Avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano (ELF) en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas. Los perfiles de tiempo concentración son similares para ELF y plasma.

La penetración de Ceftazidima a través de la barrera hematoencefálica intacta es pobre. Se obtienen concentraciones de Ceftazidima de 4 a 20 mg/l o mayores en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La penetración de Avibactam en la barrera hematoencefálica no ha sido estudiada clínicamente; sin embargo, en conejos con inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR de Ceftazidima y Avibactam fueron el 43% y 38% del área bajo la curva (ABC) plasmático, respectivamente.

Ceftazidima atraviesa la placenta fácilmente y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

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

Eliminación

La vida media terminal ($t_{1/2}$) de Ceftazidima y Avibactam es de aproximadamente 2 horas tras la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 horas.

Avibactam se excreta inalterado en la orina con un *clearance* renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la filtración glomerular. Aproximadamente el 97% de la dosis de Avibactam se recupera en la orina, el 95% dentro de las primeras 12 horas. Menos del 1% de Ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de Avibactam se excreta en las heces.

Linealidad / No linealidad

La farmacocinética de Ceftazidima y Avibactam es aproximadamente lineal en todo el rango de dosis estudiado (0.05 g a 2 g) para una administración única intravenosa. No se observó acumulación apreciable de Ceftazidima y Avibactam tras múltiples perfusiones intravenosas de 2 g / 0,5 g de Ceftazidima / Avibactam administradas cada 8 horas hasta 11 días en adultos sanos con función renal normal.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de Ceftazidima y Avibactam está disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. El incremento medio del ABC de Avibactam es de 3,8 veces y 7 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

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

Como Ceftazidima y Avibactam no parecen experimentar metabolismo hepático significativo, no se espera que el *clearance* sistémico de cada principio activo se vea alterado significativamente en casos de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Tras la administración intravenosa de una administración intravenosa única de 500 mg de Avibactam en perfusión I.V. de 30 minutos, se observó una vida media terminal de Avibactam más lenta en pacientes de edad avanzada, que puede atribuirse a la disminución del *clearance* renal asociada a la edad.

Población pediátrica

La farmacocinética de Ceftazidima y Avibactam se evaluó en pacientes pediátricos de 3 meses a 18 años de edad con infecciones presuntas o confirmadas después de una dosis única de Ceftazidima 50 mg/kg y Avibactam 12,5 mg/kg para pacientes con un peso menor a 40 kg o de Ceftazidima 2 gramos y Avibactam 500 mg para pacientes con un peso mayor o igual a 40 kg. Las concentraciones plasmáticas de Ceftazidima y Avibactam fueron similares en las cuatro cohortes de edad en el estudio (de 3 meses a menos de 2 años, de 2 a menos de 6 años, de 6 a menos de 12 años y de 12 a menos de 18 años). Los valores del ABC 0-t y concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Ceftazidima y Avibactam en las dos cohortes de mayor edad (pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años), que tuvieron un muestreo farmacocinético más extenso, fueron similares a los observados en sujetos adultos sanos con función renal normal que recibieron Ceftazidima 2 g / Avibactam 0,5 g.

Los datos de este estudio y los dos estudios pediátricos de Fase 2 en pacientes con IIAc y ITUc se combinaron con datos farmacocinéticos de adultos (Fase 1 a Fase 3) para actualizar el modelo farmacocinético poblacional, que se utilizó para realizar simulaciones para evaluar el logro de los objetivos farmacocinéticos / farmacodinámicos. Los resultados de estas simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas para pacientes pediátricos con IIAc, ITUc y NAH/NAV, incluidos los ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia renal, dan como resultado una exposición sistémica y valores de logro de los objetivos farmacocinéticos / farmacodinámicos similares a los de adultos que reciben la dosis aprobada de Ceftazidima 2 g / Avibactam 0,5 g administrada durante 2 horas, cada 8 horas.

La experiencia con el uso de Ceftazidima y Avibactam en los grupos pediátricos de 3 meses a menos de 6 meses es limitada. Las pautas posológicas recomendadas se basan en simulaciones realizadas con los modelos farmacocinéticos poblacionales finales. Las simulaciones demostraron que las pautas posológicas recomendadas dan como resultado exposiciones comparables a otros grupos de edad con un logro de los objetivos farmacocinéticos / farmacodinámicos mayor a 90%. Según los datos de los ensayos clínicos pediátricos finalizados, con las pautas posológicas recomendadas, no hubo evidencia de exposición excesiva o insuficiente en los sujetos de 3 meses a menos de 6 meses de edad.

Además, los datos en niños de 3 meses a menos de 2 años con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina menor o igual a 50 ml/min/1,73 m²) son muy limitados, y no hay datos sobre insuficiencia renal grave en los ensayos clínicos pediátricos finalizados. Se utilizaron modelos farmacocinéticos poblacionales para Ceftazidima y Avibactam para realizar simulaciones en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo y raza

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

Datos preclínicos de seguridad

Ceftazidima

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

Avibactam

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

Toxicidad para la reproducción

En conejas preñadas a las que se administró Avibactam 300 y 1.000 mg/kg/día, se observó un menor peso medio fetal y un retraso en la osificación, potencialmente relacionadas con la toxicidad materna.

Los niveles de exposición plasmática materno y fetal alcanzados con la máxima dosis en la que no se observan efectos adversos (NOAEL) de 100 mg/kg/día indican un margen de seguridad moderado a bajo.

En la rata, no se observaron efectos adversos en el desarrollo embrio-fetal ni en la fertilidad. Tras la administración de Avibactam en ratas durante todo el embarazo y la lactancia, no hubo efecto en la supervivencia de las crías, en su crecimiento ni en su desarrollo; sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de dilatación de la pelvis renal y de los uréteres en menos del 10% de las crías de rata a exposiciones maternas mayores o iguales a aproximadamente 1,5 veces la exposición terapéutica en humanos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda el uso de **Ceftaavi Bagó** para tratar infecciones provocadas por microorganismos aerobios gram-negativos en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 meses de edad con opciones terapéuticas limitadas sólo tras haber consultado con un médico con experiencia adecuada en el manejo de las enfermedades infecciosas.

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

Posología en adultos con *clearance* de creatinina (ClCr) mayor a 50 ml/min

La tabla 1 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para adultos con *clearance* de creatinina estimado mayor a 50 ml/min.

Tabla 1: dosis recomendada para adultos con ClCr estimado (1) mayor a 50 ml/min.

Tipos de infección	Dosis de Ceftazidima / Avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc (2;3)	2g/0,5g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 días
ITUc, incluyendo pielonefritis (3)	2g/0,5g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 días (4)
NAH/NAV (3)	2g/0,5g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 días
Bacteriemia asociada o	2g/0,5g	Cada 8 horas	2 horas	La duración del

presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones anteriores				tratamiento debe estar de acuerdo con el lugar de la infección
Infecciones por microorganismos aerobios gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (2;3)	2g/0,5g	Cada 8 horas	2 horas	A determinar según la gravedad de la infección, el / los patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente (5)

(1) ClCr estimado usando la fórmula Cockcroft-Gault.

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

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

(4) La duración total mostrada puede incluir **Ceftaavi Bagó** intravenosa seguida de una terapia oral adecuada.

(5) La experiencia con el uso de Ceftazidima / Avibactam durante más de 14 días es muy limitada.

Posológica en pacientes pediátricos con *clearance* de creatinina (ClCr) mayor a 50 ml/min/1,73 m²

La tabla 2 muestra la dosis recomendada por vía intravenosa para pacientes pediátricos con *clearance* de creatinina estimado mayor a 50 ml/min/1,73 m².

Tabla 2: dosis recomendada para pacientes pediátricos con ClCr estimado (1) mayor a 50 ml/min/1,73 m².

Tipos de infección	Grupo etario	Dosis de Ceftazidima / Avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc (2;3) ó ITUc, incluyendo pielonefritis (3) ó NAH/NAV (3) ó Infecciones por microorganismos	6 meses a menos de 18 años	50 mg/kg/12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días ITUc (4): 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días Opciones terapéuticas limitadas: a
	3 meses	40 mg/kg/10 mg/kg	Cada	2 horas	

aerobios gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (2;3)	a menos de 6 meses (6)		8 horas		determinar según la gravedad de la infección, el(los) patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente (5)
---	------------------------	--	---------	--	--

(1) ClCr estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

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

(3) Para utilizarse en combinación con un agente antibacteriano activo frente a patógenos gram-positivos cuando estos sean conocidos por o se sospeche que puedan estar contribuyendo al proceso infeccioso.

(4) La duración total del tratamiento que se muestra puede incluir **Ceftaavi Bagó** intravenosa seguida de una terapia oral adecuada.

(5) La experiencia con el uso de Ceftazidima / Avibactam durante más de 14 días es muy limitada.

(6) La experiencia con el uso de Ceftazidima / Avibactam en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 6 meses es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr estimado mayor de 50 a menor o igual a 80 ml/min).

La tabla 3 muestra los ajustes de la dosis recomendada en adultos con ClCr estimado menor o igual a 50 ml/min

Tabla 3: dosis recomendada para adultos con ClCr estimado (1) menor o igual a 50 ml/min.

Grupo etario	ClCr estimado (ml/min)	Dosis de Ceftazidima / Avibactam (2)	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15	0,75 g/0,1875 g	Cada 24 horas	

	Insuficiencia renal terminal, incluyendo hemodiálisis (3)	0,75 g/0,1875 g	Cada 48 horas	
--	---	-----------------	---------------	--

(1) ClCr estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault.

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

(3) Ceftazidima y Avibactam se eliminan mediante hemodiálisis. La dosificación de **Ceftaavi Bagó** durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

La tabla 4 y la tabla 5 muestran los ajustes de la dosis recomendada en pacientes pediátricos con ClCr estimado en menos de 50 ml/min/1,73 m² según los diferentes grupos de edad.

Pauta posológica en pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores con CrCL menor o igual a 50 ml/min/1,73 m²

Tabla 4: dosis recomendada para pacientes pediátricos con ClCr estimado (1) menor a 50 ml/min/1,73 m².

Grupo etario	ClCr estimado (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de Ceftazidima / Avibactam (2)	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Insuficiencia renal terminal, incluyendo hemodiálisis (3)		Cada 48 horas	

(1) ClCr estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

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

(3) Ceftazidima y Avibactam se eliminan mediante hemodiálisis. La dosificación de **Ceftaavi Bagó** durante los días de hemodiálisis debe producirse después de la finalización de la hemodiálisis.

Pauta posológica en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con CrCL menor o igual a 50 ml/min/1,73 m²

Tabla 5: dosis recomendada para pacientes pediátricos con CICr estimado (1) menor a 50 ml/min/1,73 m².

Grupo etario	CICr estimado (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de Cefotazidima / Avibactam (2)	Frecuencia	Tiempo de perfusión
3 a menos de 6 meses	31-50	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a menos de 2 años		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	
3 a menos de 6 meses	16-30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a menos de 2 años		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

(1) CrCL estimado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

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

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con un CICr menor a 16 ml/min/1,73 m².

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cefotazidima / Avibactam en pacientes pediátricos menores de 3 meses ya que no hay datos disponibles.

Modo de administración

Se debe utilizar para su administración la vía intravenosa.

Se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión adecuado.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y el concentrado resultante debe entonces diluirse inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida es una solución clara, amarilla o amarilla verdosa y libre de partículas.

Ceftaavi Bagó (Cefotazidima / Avibactam) es un producto combinado; cada frasco- ampolla contiene 2 g de Cefotazidima y 0,5 g de Avibactam en una proporción fija de 4:1. Las recomendaciones de dosis se basan únicamente en el componente de Cefotazidima.

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

Las dosis se pueden preparar en una bolsa de perfusión o una jeringa de perfusión de tamaño adecuado.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas antes de la administración.

Cada frasco-ampolla es para un solo uso.

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

El intervalo de tiempo total entre el comienzo de la reconstitución y la finalización de la preparación de la perfusión intravenosa no debe exceder los 30 minutos.

Instrucciones para preparar dosis para adultos y pacientes pediátricos en Bolsa de Perfusión o Jeringa de perfusión

El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 8 - 40 mg/ml de Ceftazidima. Se deben finalizar todos los cálculos antes de iniciar estos pasos. Para los pacientes pediátricos de 3 a 12 meses, también se proporcionan los pasos detallados para preparar una concentración de 20 mg/ml (suficiente para la mayoría de las situaciones).

1. Prepare la solución reconstituida (167,3 mg/ml de Ceftazidima):

a) Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco-ampolla e inyecte 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

b) Retire la aguja y agite el frasco-ampolla hasta obtener una solución transparente.

c) Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco-ampolla después de que el producto se haya disuelto para liberar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

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

a) Bolsa de perfusión: prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida a una bolsa de perfusión que contenga alguna de las siguientes soluciones: cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable, cloruro de sodio 4,5 mg/ml y dextrosa 25 mg/ml solución inyectable (cloruro de sodio 0,45% y dextrosa 2,5%) o solución de Ringer Lactato.

b) Jeringa de perfusión: prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable o dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.

Tabla 6: preparación de dosis de Ceftaavi Bagó para pacientes adultos y pediátricos en Bolsa de perfusión o Jeringa de perfusión.

Dosis de Ceftaavi Bagó (Ceftazidima) (1)	Volumen a extraer del frasco-ampolla reconstituido	Volumen final después de la dilución en bolsa de perfusión	Volumen final en jeringa de perfusión
2 g	Todo el volumen (aproximadamente 12 ml)	De 50 ml a 250 ml	50 ml
1 g	6 ml	De 25 a 125 ml	De 25 ml a 50 ml
0,75 g	4,5 ml	De 19 a 93 ml	De 19 ml a 50 ml

Todas la demás dosis	Volumen (ml) calculado según la dosis requerida: Dosis (mg de Ceftazidima) ÷ 167,3 mg/ml de Ceftazidima	El volumen (ml) variará según el tamaño de la bolsa de perfusión disponible y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg/ml de Ceftazidima)	El volumen (ml) variará según el tamaño de la jeringa de perfusión disponible y la concentración final preferida (debe ser de 8 a 40 mg/ml de Ceftazidima)

(1) Basada únicamente en el componente Ceftazidima.

Preparación de dosis de Ceftaavi Bagó para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad en Jeringa de perfusión

El siguiente procedimiento describe los pasos para preparar una solución para perfusión con una concentración final de 20 mg/ml de Ceftazidima (suficiente para la mayoría de las situaciones). Se pueden preparar concentraciones alternativas, pero deben tener un rango de concentración final de 8 a 40 mg/ml de Ceftazidima.

1. Prepare la solución reconstituida (167,3 mg/ml de Ceftazidima):

- Inserte la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco-ampolla e inyecte 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
- Retire la aguja y agite el frasco-ampolla hasta obtener una solución transparente.
- Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco-ampolla después de que el producto se haya disuelto para liberar la presión interna (esto es importante para preservar la esterilidad del producto).

2. Prepare la solución final para perfusión a una concentración final de 20 mg/ml de Ceftazidima:

- Prepare diluciones adicionales de la solución reconstituida transfiriendo un volumen calculado correctamente de la solución reconstituida combinada con un volumen suficiente de diluyente (cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable o dextrosa 50 mg/ml (5%) solución inyectable) a una jeringa de perfusión.
- Consulte las tablas 7, 8 o 9 a continuación para confirmar los cálculos. Los valores que se muestran son aproximados, ya que puede ser necesario redondear a la marca de graduación más cercana de una jeringa del tamaño adecuado. Tenga en cuenta que las tablas NO incluyen todas las posibles dosis calculadas, pero pueden utilizarse para estimar el volumen aproximado para verificar el cálculo.

Tabla 7: preparación de Ceftaavi Bagó (concentración final de 20 mg/ml de Ceftazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con *clearance* de creatinina (ClCr) mayor o igual a 50 ml/min/1,73 m².

Edad y dosis de Ceftaavi Bagó (mg/kg) (1)	Peso (kg)	Dosis (mg de Ceftazidima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco-ampolla (ml)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (ml)
	5	250	1,5	11

De 6 meses a 12 meses 50 mg/kg de Cefotazidima	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3,0	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
De 3 meses a menos de 6 meses 40 mg/kg de Cefotazidima	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

(1) Basada únicamente en el componente Cefotazidima.

Tabla 8: preparación de Ceftaavi Bagó (concentración final de 20 mg/ml de Cefotazidima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con *clearance* de creatinina (ClCr) de 31 a 50 ml/min/1,73 m².

Edad y dosis de Ceftaavi Bagó (mg/kg) (1)	Peso (kg)	Dosis (mg de Cefotazidima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco-ampolla (ml)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (ml)
De 6 meses a 12 meses 25 mg/kg de Cefotazidima	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11

	11	275	1,6	12
	12	300	1,890	13
De 3 meses a menos de 6 meses	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
20 mg/kg de Cefotaxima	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

(1) Basada únicamente en el componente Cefotaxima.

Tabla 9: preparación de Ceftaavi Bagó (concentración final de 20 mg/ml de Cefotaxima) para pacientes pediátricos de 3 a 12 meses de edad con *clearance* de creatinina (ClCr) de 16 a 30 ml/min/1,73 m².

Edad y dosis de Ceftaavi Bagó (mg/kg) (1)	Peso (kg)	Dosis (mg de Cefotaxima)	Volumen de solución reconstituida que se debe extraer del frasco-ampolla (ml)	Volumen de diluyente a añadir para mezclar (ml)
De 6 meses a 12 meses	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
18,75 mg/kg de Cefotaxima	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
	12	225	1,3	9,6
De 3 meses a menos de 6 meses	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4

15 mg/kg de Ceftazidima	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3
	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

(1) Basada únicamente en el componente Ceftazidima.

Incompatibilidades

La compatibilidad de **Ceftaavi Bagó** con otros medicamentos no ha sido establecida.

Ceftaavi Bagó no debe mezclarse o añadirse a soluciones que contengan otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la formulación.

Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.

Hipersensibilidad grave (por ejemplo reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de beta-lactámico (por ejemplo penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con **Ceftaavi Bagó** y tomar medidas de emergencia adecuadas.

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

Diarrea asociada a Clostridium difficile

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

Insuficiencia renal

Ceftazidima y Avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. Ocasionalmente se ha notificado secuela neurológica, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no-convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis de Ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

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

Nefrotoxicidad

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

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

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

Limitaciones de los datos clínicos

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

Infecciones intraabdominales complicadas en adultos

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

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

Infecciones complicadas del tracto urinario en adultos

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

Neumonía adquirida en el hospital (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica) en adultos

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

Pacientes con opciones de tratamiento limitadas

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

Espectro de actividad de Ceftazidima / Avibactam

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

El espectro inhibitorio de Avibactam incluye muchas de las enzimas que inactivan Ceftazidima, incluyendo beta-lactamasas de la clase A de Ambler y beta-lactamasas de clase

C. Avibactam no inhibe las enzimas de la clase B (metalo-beta-lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas de las enzimas de clase D.

Microorganismos no sensibles

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

Interferencias con pruebas de laboratorio

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

Dietas pobres en sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 146 mg de sodio por frasco-ampolla equivalente al 7,3% de la máxima ingesta diaria recomendada (IDR) de 2 g de sodio por la OMS para un adulto.

La dosis diaria máxima de este medicamento es equivalente al 22 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. Se considera que **Ceftaavi Bagó** tiene un contenido elevado de sodio.

Esto se debe tener en cuenta cuando se administre **Ceftaavi Bagó** a pacientes con dietas pobres en sodio. Ceftaavi Bagó puede ser diluido con soluciones que contienen sodio y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

Población pediátrica

Existe un riesgo potencial de sobredosis, especialmente en pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 meses de edad. Se debe tener especial cuidado al calcular el volumen de administración de la dosis.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Los datos clínicos han demostrado que no existe interacción entre Ceftazidima y Avibactam ni entre Ceftazidima / Avibactam y metronidazol.

Otros tipos de interacción

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede perjudicar la función renal. Cloranfenicol es antagonista in vitro de Ceftazidima y de otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero debe evitarse esta combinación debido a la posibilidad de antagonismo *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo post-natal. Los estudios en animales con Avibactam han demostrado toxicidad reproductiva sin evidencia de efectos teratogénicos.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de Ceftazidima / Avibactam sobre la fertilidad en humanos. No hay disponibles datos de estudios en animales con Ceftazidima. Los estudios en animales con Avibactam no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Tras la administración de **Ceftaavi Bagó** pueden producirse reacciones adversas (por ejemplo mareos) que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el 5% o más de los pacientes tratados con Ceftazidima / Avibactam fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y la diarrea eran generalmente de intensidad leve o moderada.

Las reacciones adversas están clasificadas según frecuencia y de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos. Las categorías de frecuencia se obtienen de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio que pueden ser clínicamente significativas, y se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: candidiasis (incluyendo candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral).

Poco frecuentes: colitis por *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: prueba de Coombs directa positiva.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia.

Poco frecuentes: neutropenia, leucopenia, linfocitosis.

Frecuencia no conocida: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Poco frecuentes: parestesias.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: disgeusia.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: elevación de alanino aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa, elevación de fosfatasa alcalina en sangre, elevación de gamma-glutamilttransferasa, elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.

Frecuencia no conocida: ictericia.

Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción maculopapular, urticaria, prurito.

Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: elevación de la creatinina sérica, elevación de urea en sangre, insuficiencia renal aguda.

Muy raras: nefritis túbulo intersticial.

Trastornos generales

Frecuentes: trombosis en el lugar de la perfusión, flebitis en el lugar de la perfusión, fiebre.

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos incluidos en los ensayos clínicos fue similar al observado en la población adulta con IIAc e ITUc.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 10 frascos-ampolla con polvo para Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C, en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución diluida

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

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, CEFTAABI BAGÓ DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral BAGÓ al 0800-666-2454/soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en Gral. Martín Rodríguez Nro. 4.085 esquina Aconquija, Ituzaingó, Pcia. de Buenos Aires.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

ECHEVERRIA PAULA
CUIL: 27177154259

HRYCIUK NADINA M.
CUIL 27205366208



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto CEFTAAVI BAGO EX-2024-37905638- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.29 09:28:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.29 09:28:36 -03:00