



Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) es una combinación de una cefalosporina de 3.ª generación (ceftazidima) y un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas (avibactam) para ampliar el espectro y potencia antibacteriana. La ceftazidima actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBP), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana. El avibactam es un inhibidor no  $\beta$ -lactámico de  $\beta$ -lactamasa.

Presenta una excelente actividad frente a bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de clase A y C de Ambler, así como algunas del grupo D (OXA), incluidas las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas tipo KPC y OXA-48.

No es efectivo frente a clase B (metalobetalactamasas dependientes de zinc). Es un fármaco efectivo frente a bacterias gramnegativas, principalmente enterobacterias, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*.

No muestra actividad frente a grampositivos ni anaerobios.

## **USO CLÍNICO**

Actualmente en España no cuenta con la indicación en población pediátrica.

En adultos está indicado en el tratamiento de infecciones graves o complicadas:

- Infecciones intraabdominales complicadas con afectación del peritoneo.
- Infecciones del tracto urinario complicadas, incluidas anomalías del tracto urinario que alteren el libre flujo de orina, patologías sistémicas que predispongan a sufrir infecciones, presencia de dispositivos en el aparato urinario, pielonefritis.
- Neumonías adquiridas en el hospital (NAH), incluida neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).
- Infecciones por microorganismos aerobios gramnegativos multirresistentes, con opciones terapéuticas limitadas.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CAZ/AVI en niños y adolescentes menores de 18 años, aunque hay varios estudios que demuestran su eficacia, similar a los adultos, desde los 3 meses de edad.

La dosis habitual es de 2 g CAZ/0,5 g AVI cada 8 horas en infusión intravenosa.

- $\geq 40$  kg (6-18 años): 2 g CAZ/0,5 g AVI.
- $< 40$  kg ( $\geq 3$  meses- 6 años): 50 mg/kg CAZ + 12,5 mg/kg AVI.

La duración del tratamiento varía según la indicación:

- Infección intraabdominal complicada: 5-14 días.
- Infección del tracto urinario complicada, PNA: 5-10 días.
- Neumonía nosocomial o asociada a VM: 7-14 días.

- Infecciones debidas a bacterias Gram negativas: individualizar, según gravedad, patógeno, evolución clínica y bacteriológica.

### **Insuficiencia renal:**

La dosis debe ser ajustada cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min calculada según la fórmula de Schwarz.

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos <2 años con insuficiencia renal moderada o grave.

Las siguientes dosis están expresadas en miligramos de ceftazidima:

Niños **mayores de 2 años** y un aclaramiento renal:

- [31-50] ml/min: 25 mg/kg c/8 h hasta un máximo de 1 g (perfusión de 2 h).
- [16-30] ml/min: 19 mg/kg c/12 h hasta un máximo de 750 mg (perfusión de 2 h).
- [6-15] ml/min: 19 mg/kg c/24 h hasta un máximo de 750 mg (perfusión de 2 h).
- Menos de 5 ml/min: 19 mg/kg c/48 h hasta un máximo de 750 mg (perfusión de 2 h).

Tanto ceftazidima como avibactam son dializables. Deberían administrarse tras la sesión de hemodiálisis.

### **Insuficiencia hepática:**

O se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Administración:**

Vía intravenosa:

- Perfusión durante 120 minutos, en un volumen de perfusión de 100 ml (ver ficha técnica). Debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril.
- Tras su reconstitución, se recomienda infundir en los siguientes 30 minutos. Cada vial es para un solo uso. No requiere condiciones especiales de conservación.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las cefalosporinas.
- Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

## **PRECAUCIONES**

### **Hipersensibilidad:**

Como con todos los betalactámicos, se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxia). En estos casos se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento 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.

### **Función renal:**

Como se refleja en el apartado de dosificación, es necesario el control estrecho del aclaramiento de creatinina y ajustar la dosis en pacientes con disminución de la función renal.

El tratamiento simultáneo con altas dosis de cefalosporinas y otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como los aminoglucósidos y diuréticos potentes (furosemida) puede afectar negativamente a la función renal, por lo que se recomienda, en tales casos, su monitorización.

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:**

La aparición de diarrea grave o persistente durante el tratamiento o en las primeras semanas tras finalizarlo puede ser un síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa). La sospecha de esta rara complicación en niños requiere suspender el tratamiento, si estuviera administrándose, la confirmación diagnóstica (endoscopia, histología), el soporte hidroelectrolítico e iniciar la antibioterapia específica (vancomicina, metronidazol). No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

### **Reacciones del sistema nervioso central:**

Se han reportado, en especial en pacientes con función renal reducida: convulsiones, estatus epilépticos no convulsivos, coma, excitabilidad neuromuscular y mioclonías.

### **Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo y riesgo potencial de anemia hemolítica:**

Durante el tratamiento puede tener lugar el desarrollo de un test de antiglobulina directo (DAGT) positivo. Su positividad puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre o más rara vez causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos.

No hay datos sobre el uso en embarazadas.

Se desconoce su excreción en la leche materna.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Con datos específicos en niños. El perfil de seguridad en población pediátrica fue similar a los obtenidos en adultos en los ensayos clínicos realizados. Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Frecuentes: vómitos, diarrea, *rash* y reacciones en el lugar de inyección.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Probenecid podría incrementar la concentración de ceftazidima y alterar la eliminación de avibactam. No se recomienda su administración conjunta.
- Cloranfenicol: antagonista *in vitro* de la ceftazidima. No se recomienda su administración conjunta.
- Aminoglucósidos: aumento del riesgo de nefrotoxicidad. Vigilar función renal.
- Cefalosporinas a altas dosis: aumento del riesgo de nefrotoxicidad. Vigilar función renal.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** consultar ficha técnica del medicamento. Contenido de sodio: 6,44 mmol (148 mg), debe ser considerado en pacientes con dieta controlada de sodio.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 20/01/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161109001/FT\\_1161109001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161109001/FT_1161109001.pdf)
- Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3). pii: e02183-19. doi: 10.1128/AAC.02183-19.
- Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, *et al*. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children  $\geq 3$  Months to  $< 18$  Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):920-928.
- Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, *et al*. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children  $\geq 3$  Months to  $< 18$  Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):816-824.
- Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E, *et al*. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children  $< 5$  Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8):812-815.
- Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018 Apr;78(6):675-692.
- Lexicomp Online, Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online, Hudson, Ohio: UpToDate, Inc.; 2013; julio, 2020.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por**

**el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**