Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) es una combinación de una cefalosporina de 3.ª generación (ceftazidima) y un inhibidor de β-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 β-lactámico de β-lactamasa.
Presenta una excelente actividad frente a bacterias productoras de β-lactamasas de clase A y C de Ambler, así como algunas del grupo D (OXA), incluidas las β-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.

- ≥40 kg (6-18 años): 2 g CAZ/0,5 g AVI.
- <40 kg (≥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 β-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.

EFECTOS 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
- 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 ≥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 ≥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).