Torgena®

Pfizer Brasil Ltda.

Pó para solução para infusão

2000 mg + 500 mg

Torgena®
ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Torgena®
Nome genérico: ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico

APRESENTAÇÃO
Torgena® 2,5 g pó para solução para infusão contendo 2.000 mg de ceftazidima e 500 mg de avibactam em embalagens com 10 frascos-ampolas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de Torgena® 2,5 g contém 2.364,4 mg de ceftazidima pentaidratada (equivalente a 2.000 mg de ceftazidima) e 543,5 mg de avibactam sódico (equivalente a 500 mg de avibactam).
Excipiente: carbonato de sódio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Torgena® (ceftazidima + avibactam) está indicado para adultos e pacientes pediátricos desde o nascimento para o tratamento das seguintes infecções (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas):

- Infecção Intra-abdominal complicada (IIAc) (em combinação com metronidazol);
- Infecção de Trato Urinário complicada, incluindo Pielonefrite (ITUc).

Torgena® está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infecções (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas):

- Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).
- Tratamento de pacientes adultos com bacteremia que ocorre em associação ou se suspeita estar associada a IIAc, ITUc ou PAH/PAV.

Deve-se levar em consideração as diretrizes oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes e manter a efetividade do medicamento e de outros antibacterianos, Torgena® deve ser usado somente para tratar infecções comprovadamente ou fortemente suspeitas de serem causadas por bactérias suscetíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Infecções intra-abdominais complicadas (IIAc)
Um total de 1.058 adultos com IIAc (definidas como infecções que requereram intervenção cirúrgica e se estendiam além da víscera oca para dentro do espaço intraperitoneal) foram randomizados e receberam tratamento em dois estudos idênticos, randomizados, multicêntricos, multinacionais, duplo-cegos (RECLAIM 1 e RECLAIM 2) que compararam ceftazidima-avibactam (2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam) administrada por via intravenosa ao longo de 2 horas, a cada 8 horas, mais metronidazol (0,5 g) *versus* meropeném (1 g) administrado por via intravenosa durante 30 minutos. A duração do tratamento foi de 5 a 14 dias. A população com intenção de tratar modificada (mITT) incluiu todos os pacientes que atenderam a definição de doença por IIAc e recebeu pelo menos uma dose do medicamento em estudo. A população clinicamente avaliável (CA) incluiu pacientes que tiveram um diagnóstico apropriado de IIAc e excluiu os pacientes com uma espécie bacteriana para a qual, de modo geral, não seria esperada uma resposta a ambos os medicamentos em estudo (ex., *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas spp*.) e/ou que tiveram um desvio importante ao protocolo com impacto na avaliação de eficácia.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do Teste de Cura (TOC) nas populações coprimárias dos pacientes CA e mITT na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 Taxa de Cura Clínica no TOC (RECLAIM conjunto das Análises mITT e CA)

Conjunto da análise **Resposta**	**Número (%) de pacientes**		
	ceftazidima-avibactam + metronidazol	**meropeném**	**Diferença (%) IC de 95%**
mITT Cura clínica	(N=520) 429 (82,5)	(N=523) 444 (84,9)	 -2,4 (-6,90, 2,10)
CA Cura clínica	(N=410) 376 (91,7)	(N=416) 385 (92,5)	 -0,8 (-4,61, 2,89)

As taxas de cura clínica no TOC por patógeno na população com intenção de tratar microbiologicamente modificada (mMITT) para aeróbios Gram-negativos são mostradas na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 Resposta clínica na visita de Teste de Cura para pacientes com patógenos Gram-negativos resistentes à ceftazidima e suscetíveis à ceftazidima (Análise da população com intenção de tratar microbiologicamente modificada)

Patógenos	ceftazidima-avibactam + metronidazol (N=413)		meropeném (N=410)		Diferença entre grupos em taxa de cura clínica (IC de 95%), %[a]
	Número de pacientes	Taxa de cura (%)	Número de Pacientes	Taxa de cura (%)	
Todos					
Resistente à ceftazidima	47	39 (83,0)	64	55 (85,9)	−3,0 (−17,89 a 10,60)
Suscetível à ceftazidima	289	237 (82,0)	292	256 (87,7)	−5,7 (−11,57 a 0,17)
Enterobacterales					
Resistente à ceftazidima	44	36 (81,8)	62	53 (85,5)	−3,7 (−19,31 a 10,44)
Suscetível à ceftazidima	279	229 (82,1)	280	245 (87,5)	−5,4 (−11,45 a 0,54)
Escherichia coli					
Resistente à ceftazidima	24	19 (79,2)	37	31 (83,8)	−4,6 (−26,77 a 14,86)
Suscetível à ceftazidima	236	192 (81,4)	239	210 (87,9)	−6,5 (−13,09 a −0,02)
Klebsiella pneumoniae					
Resistente à ceftazidima	13	10 (76,9)	13	9 (69,2)	7,7 (−27,10 a 40,96)
Suscetível à ceftazidima	34	28 (82,4)	35	27 (77,1)	5,2 (−14,43 a 24,56)
Não *Enterobacterales*					
Resistente à ceftazidima	4	4 (100,0)	4	4 (100,0)	0,0 (−52,33 a 52,33)
Suscetível à ceftazidima	35	31 (88,6)	43	41 (95,3)	−6,8 (−22,10 a 5,99)
Pseudomonas aeruginosa					
Resistente à ceftazidima	2	2 (100,0)	4	4 (100,0)	0,0 (−69,74 a 53,54)
Suscetível à ceftazidima	30	27 (90,0)	32	30 (93,8)	−3,8 (−20,55 a 11,90)

Abreviações: IC: intervalo de confiança; mMITT: intenção de tratar microbiologicamente modificada.
a. ICs para diferentes grupos foi calculado usando o método não estratificado de Miettinen e Nurminen. A análise inclui pacientes infectados por ≥ 1 patógenos Gram-negativos resistentes à ceftazidima. A taxa de cura clínica para o conjunto de análise mMITT foi definida como o número de pacientes com uma resposta clínica na visita de teste de cura dividida pelo número combinado com cura clínica, insuficiência clínica e resultado indeterminado. A resposta clínica foi baseada na avaliação da revisão cirúrgica se diferisse da avaliação do investigador. A resistência à ceftazidima inclui as categorias resistente e intermediária definidas pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute* (M100-S22). As porcentagens são baseadas no número total de pacientes no subgrupo.

Adicionalmente, 432 adultos com IIAc foram randomizados e receberam tratamento em um estudo multicêntrico, duplo-cego (RECLAIM 3) realizado em 3 países asiáticos (China, República da Coreia e Vietnã). A população de pacientes e os aspectos chave do desenho do estudo foram idênticos aos do estudo RECLAIM, com exceção do desfecho primário de eficácia de resposta clínica na visita do TOC avaliado somente na população CA. A resposta clínica no teste de cura na população primária foi 93,8% no grupo ceftazidima-avibactam + metronidazol e 94% no grupo de meropeném [IC de 95%, -5,53, 4,97].

Entre os pacientes com bacteremia basal que foram incluídos em qualquer um dos estudos de fase 3 para IIAc (RECLAIM 1 e 2, RECLAIM 3 ou REPRISE), foi observada resposta clínica no TOC no subgrupo de pacientes com bacteremia causada por patógenos aeróbicos Gram-negativos em 9/11 (81,8%) pacientes tratados com ceftazidima-avibactam+metronidazol e 9/10 (90,0%) pacientes tratados com o comparador (meropeném ou melhor

terapia disponível). Os patógenos basais Gram-negativos mais comuns isolados da corrente sanguínea foram *E. coli* e *P. aeruginosa*. Foi reportada uma resposta microbiológica favorável por patógeno no TOC em 9/11 (81,8%) pacientes com bacteremia por *E. coli* tratados com ceftazidima-avibactam e 6/6 (100,0%) pacientes com bacteremia por *E. coli* tratados com o comparador; e 3/4 (75,0%) pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* tratados com ceftazidima-avibactam e 2/2 (100,0%) pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* tratados com o comparador.

Infecções do Trato Urinário complicadas (ITUc)
Um total de 1.020 adultos com infecção do trato urinário complicada (ITUc) documentada (737 com pielonefrite aguda e 283 com infecção do trato urinário inferior complicada sem pielonefrite aguda) foram randomizados e receberam tratamento em estudo comparativo de Fase 3 multicêntrico e duplo-cego. O tratamento foi feito com ceftazidima-avibactam (2 g/0,5 g) por via intravenosa ao longo de 2 horas a cada 8 horas comparado com doripeném 0,5 g por via intravenosa ao longo de 60 minutos a cada 8 horas. Havia a opção de migrar para terapia oral para os pacientes que apresentassem melhora clínica conforme definido no protocolo do estudo após um mínimo de 5 dias de tratamento por via intravenosa. A duração total da terapia antibiótica (terapia IV mais oral) foi de 10 dias (opcionalmente até 14 dias no caso de bacteremia). A população microbiologicamente avaliável com intenção de tratar modificada (mMITT) incluía todos os pacientes com diagnóstico confirmado de ITUc, que receberam pelo menos uma dose da terapia do estudo e que tinham uma cultura de urina pré-tratamento positiva para o estudo, contendo 10^5 UFC/mL de um patógeno Gram-negativo e não mais do que 2 espécies de microrganismos. Foi excluído qualquer paciente com um patógeno Gram-positivo, ou com uma espécie bacteriana que não se espera que responda a ambos os fármacos do estudo.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta microbiológica por paciente na visita do Teste de Cura (TOC) no conjunto da análise mMITT.

Tabela 3 Taxa de resposta microbiológica favorável por paciente no TOC (RECAPTURE conjunto da análise mMITT)

		ceftazidima-avibactam (N=393)	doripeném (N=417)	Diferença (%) (IC de 95%)
Resposta microbiológica por paciente	Favorável	304 (77,4)	296 (71,0)	6,4 (0,33, 12,36)

As taxas de resposta microbiológica favorável no TOC por patógeno na população mMITT, são apresentadas na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4 Taxa de resposta microbiológica favorável por paciente no TOC por patógeno basal comum (frequência combinada de ≥ 10) (RECAPTURE mMITT)

Patógeno	Número de pacientes					
	ceftazidima-avibactam (N=393)			doripeném (N=417)		
	Taxa de resposta favorável (%)	Número de respostas favoráveis	N	Taxa de resposta favorável (%)	Número de respostas favoráveis	N
Enterobacterales	78,3	299	382	70,6	281	398
Enterobacter cloacae	54,5	6	11	69,2	9	13
Escherichia coli	78,4	229	292	71,9	220	306
Klebsiella pneumoniae	75,0	33	44	62,5	35	56
Proteus mirabilis	94,1	16	17	69,2	9	13
Gram-negativos diferente de Enterobacterales						
Pseudomonas aeruginosa	66,7	12	18	75,0	15	20

Entre os pacientes com bacteremia basal que foram incluídos em qualquer um dos estudos de fase 3 para ITUc (RECAPTURE ou REPRISE), foi observada uma cura clínica no TOC no subgrupo de pacientes com bacteremia causada por patógenos aeróbicos Gram-negativos em 28/28 (100,0%) pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e 25/29 (86,2%) pacientes tratados com o comparador (doripeném ou melhor terapia disponível). Para o desfecho da resposta microbiológica por paciente no TOC, foi reportada uma resposta favorável no TOC em

26/28 (92,9%) pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e 20/29 (69,0%) pacientes tratados com o comparador. O patógeno isolado mais frequentemente foi *E. coli*. Um total de 21/23 (91,3%) pacientes no grupo ceftazidima-avibactam e 19/23 (82,6%) no grupo comparador apresentou uma resposta microbiológica favorável por patógeno para *E. coli*, que foi o patógeno mais comum.

Pneumonia adquirida no hospital (PAH)
Um total de 808 adultos com pneumonia nosocomial (35% com PAV) foram randomizados e receberam tratamento em um estudo comparativo de Fase 3, duplo-cego que comparou ceftazidima+avibactam (2 g/0,5 g) por via intravenosa ao longo de 2 horas a cada 8 horas *versus* meropeném 1 g por via intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 8 horas. A duração do tratamento foi de 7 a 14 dias. A população com intenção de tratar clinicamente modificada (cMITT) incluía os pacientes que preencheram os critérios mínimos de doença, receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo e que obtiveram adequadamente as culturas respiratórias ou hematológicas de referência demonstrando patógenos Gram-negativos, excluindo pacientes com infecções Gram-negativas monomicrobianas com espécies que não se espera que respondam a ambos os fármacos do estudo (por exemplo, espécies de *Acinetobacter* ou espécies de *Stenotrophomonas*). A cMITT também incluía pacientes nos quais não foram identificados patógenos etiológicos a partir de culturas respiratórias ou hematológicas de referência no início do estudo. O conjunto de análises de CA no TOC foi o subconjunto clinicamente avaliável do cMITT.

O desfecho primário de eficácia foi a resposta clínica na visita do TOC nas populações coprimárias de cMITT e CA no TOC. Ver Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 Taxa de cura clínica no TOC (REPROVE conjunto das análises cMITT e CA no TOC)

Conjunto da análise	**Resposta**	**Número de pacientes (%)**		
		ceftazidima-avibactam	**meropeném**	**Diferença (%) IC de 95%**
cMITT	Cura clínica	(N=356) 245 (68,8)	(N=370) 270 (73,0)	-4,2 (-10,76, 2,46)
CA no TOC	Cura clínica	(N=257) 199 (77,4)	(N=270) 211 (78,1)	-0,7 (-7,86, 6,39)

As taxas de mortalidade por todas as causas no Dia 28 (cMITT) foram de 8,4% (30/356) e 7,3% (27/370) nos pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e meropeném, respectivamente.

As taxas de cura clínica e de resposta microbiológica favorável no TOC por patógeno na população microbiologicamente avaliável com intenção de tratar modificada (mMITT) para aeróbios Gram-negativos são mostradas nas Tabelas 6 e 7 abaixo.

Tabela 6 Taxa de cura clínica no TOC por patógeno basal Gram-negativo comum (frequência combinada de ≥ 10) (REPROVE mMITT)

Patógeno	**Número de pacientes**					
	ceftazidima-avibactam (N=171)			**meropeném (N=184)**		
	Taxa de cura (%)	**Número de curas clínicas**	**N**	**Taxa de cura (%)**	**Número de curas clínicas**	**N**
Enterobacterales	73,6	89	121	75,4	104	138
Enterobacter aerogenes	62,5	5	8	50,0	4	8
Enterobacter cloacae	92,3	24	26	54,5	12	22
Escherichia coli	64,7	11	17	75,0	15	20
Klebsiella pneumoniae	72,9	43	59	77,5	55	71
Proteus mirabilis	85,7	12	14	75,0	9	12
Serratia marcescens	73,3	11	15	92,3	12	13
Gram-negativos diferente de Enterobacterales						
Pseudomonas aeruginosa	60,3	35	58	74,5	35	47
Haemophilus influenzae	81,3	13	16	80,0	20	25

Tabela 7 Taxa de resposta microbiológica por patógeno no TOC por patógeno basal Gram-negativo comum (frequência combinada de ≥ 10) (REPROVE mMITT)

Patógeno	Número de pacientes					
	ceftazidima-avibactam (N=171)			meropeném (N=184)		
	Taxa de resposta favorável (%)	Número de respostas favoráveis	N	Taxa de resposta favorável (%)	Número de respostas favoráveis	N
Enterobacterales						
Enterobacter aerogenes	62,5	5	8	62,5	5	8
Enterobacter cloacae	80,8	21	26	59,1	13	22
Escherichia coli	76,5	13	17	80,0	16	20
Klebsiella pneumoniae	62,7	37	59	74,6	53	71
Proteus mirabilis	78,6	11	14	66,7	8	12
Serratia marcescens	66,7	10	15	61,5	8	13
Gram-negativos diferente de Enterobacterales						
Pseudomonas aeruginosa	37,9	22	58	38,3	18	47
Haemophilus influenzae	87,5	14	16	92,0	23	25

Para os pacientes com PAH/PAV incluídos com bacteremia basal, foi observada uma cura clínica no TOC no subgrupo de pacientes com bacteremia causada por patógenos aeróbicos Gram-negativos em 10/15 (66,7%) pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e 5/8 (62,5%) pacientes tratados com meropeném. Apesar do número de pacientes ser reduzido para qualquer determinado patógeno, as taxas de resposta microbiológica favorável por agente patogênico neste subgrupo foram, em geral, semelhantes às da população em geral.

Entre os pacientes com bacteremia basal incluídos no programa de Fase 3 em todas as indicações combinadas (IIAc, ITUc ou PAH/PAV), a cura clínica no TOC no subgrupo de pacientes com bacteremia causada por patógenos aeróbicos Gram-negativos foi observada em 47/54 (87,0 %) pacientes tratados com ceftazidima-avibactam+metronidazol e 39/47 (83,0%) pacientes tratados com o comparador. Para os dois patógenos mais frequentes neste subgrupo, foi reportada uma resposta microbiológica favorável por patógeno no TOC em 32/37 (86,5%) pacientes com bacteremia por *E. coli* tratados com ceftazidima-avibactam+metronidazol e 29/33 (87,9%) pacientes com bacteremia por *E. coli* tratados com o comparador; e 6/11 (54,5%) pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* tratados com ceftazidima-avibactam+metronidazol e 3/6 (50,0%) pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* tratados com o comparador.

População pediátrica

Do nascimento até menos de 3 meses de idade

A ceftazidima-avibactam foi avaliada em pacientes pediátricos do nascimento até menos de 3 meses de idade em um estudo clínico de Fase 2a, 2 partes, aberto, não randomizado em pacientes com infecções suspeitas ou confirmadas causadas por patógenos Gram-negativos. A Parte A usou uma dose única para avaliar o perfil farmacocinético (PK) e avaliar a segurança e tolerabilidade de ceftazidima/avibactam. A Parte B usou doses múltiplas para avaliar a segurança e tolerabilidade, perfil PK e eficácia. A taxa de cura clínica ou melhora clínica na Parte B foi de 81,0% (17/21) no TOC (ITT) e 75,0% (12/16) no TOC (ITT modificado). A erradicação microbiológica ou taxa de erradicação presumida no TOC (micro-ITT) foi de 80% (8/10).

3 meses de idade e mais

A ceftazidima-avibactam foi avaliada em pacientes pediátricos com idades entre 3 meses e <18 anos em dois estudos clínicos comparativos, randomizados, simples-cego de Fase 2, um em pacientes com IIAc e um em pacientes com ITUc (doses fornecidas na Tabela 13). Pacientes com idade ≥3 meses a <1 ano deveriam ter nascido a termo (definido como idade gestacional ≥37 semanas). Os pacientes tratados com ceftazidima/avibactam no estudo IIAc também receberam metronidazol (administrado conforme bula local; dose sugerida: 10 mg/kg a cada 8 horas, administrada por via intravenosa durante 20 a 30 minutos). O principal objetivo de cada estudo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade da ceftazidima/avibactam (+/- metronidazol). Os objetivos secundários incluíram avaliação de PK e eficácia. A eficácia foi um desfecho descritivo em ambos os estudos.

IIAc

Um total de 83 pacientes pediátricos (≥ 3 meses) com IIAc foram randomizados (3:1) e receberam tratamento com ceftazidima-avibactam mais metronidazol (n=61) (doses fornecidas na Tabela 13), ou meropeném (n=22), 20 mg/kg IV a cada 8 horas. Após um mínimo de 72 horas de tratamento IV, houve opção de mudança para terapia oral em pacientes que tiveram melhora clínica, conforme definido no protocolo do estudo. A duração total da antibioticoterapia (IV + oral) foi entre 7 e 15 dias. As avaliações de TOC foram realizadas 8 a 15 dias após a última dose do medicamento do estudo (IV ou oral).

A maioria dos pacientes (87%) teve perfuração do apêndice ou abscesso peri-apendicular (52/61, 85,2% ceftazidima-avibactam mais metronidazol; 20/22, 90,9% meropeném). A população CA incluiu pacientes que tiveram um diagnóstico confirmado de IIAc e receberam uma duração mínima do medicamento do estudo IV, e excluíram pacientes que tiveram uma resposta clínica indeterminada e/ou um desvio de protocolo importante que afetou a avaliação da eficácia. A população com intenção de tratar microbiológica (micro-ITT) incluiu 69 pacientes (50 de ceftazidima-avibactam mais metronidazol, 19 de meropeném) que tinham pelo menos um patógeno intra-abdominal basal. Taxas de resposta clínica favoráveis no TOC são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 Taxas de resposta clínica favoráveis no TOC

População da análise	Número (%) de pacientes ceftazidima-avibactam + metronidazol[a] n/N (%)	meropeném[b] n/N (%)
ITT	56/61 (91,8)	21/22 (95,5)
CA	52/56 (92,9)	19/20 (95,0)
Micro-ITT	45/50 (90,0)	18/19 (94,7)
ME	36/40 (90,0)	14/15 (93,3)

Desfecho clínico favorável (para o qual a contagem é indicada por n) foi definido como cura clínica, cura clínica sustentada ou melhora clínica, de tal forma que nenhuma terapia antimicrobiana adicional foi necessária.
CA = clinicamente avaliável.
ITT = intenção de tratar; o conjunto de análise ITT incluiu todos os pacientes que foram randomizados para tratamento.
ME = análise microbiologicamente avaliável; o conjunto de análise de ME incluiu pacientes randomizados com IIAc confirmada que receberam uma duração mínima do medicamento do estudo, tiveram uma resposta microbiológica diferente de indeterminada, não tiveram desvios de protocolo que impactariam a avaliação da eficácia e apresentavam um patógeno bacteriano IIAc tipicamente suscetível a ambos os agentes do estudo.
[a] doses de ceftazidima-avibactam de acordo com a Tabela 13 + metronidazol 10 mg/kg IV a cada 8 horas.
[b] 20 mg/kg IV a cada 8 horas.

Os patógenos predominantes isolados no início do estudo foram *E. coli* (55/69, 79,7%) e *P. aeruginosa* 23/69 (33,3%). As taxas de resposta clínica favoráveis no TOC por patógeno inicial na população de micro-ITT são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 Taxas de resposta clínica favoráveis no TOC por patógeno inicial, IIAc pediátrica (população micro-ITT)

Patógeno	Número (%) de pacientes ceftazidima-avibactam + metronidazol[a] n/N (%)	meropeném[b] n/N (%)
Enterobacterales	38/42 (90,5)	13/14 (92,9)
Escherichia coli	38/42 (90,5)	12/13 (92,3)
Pseudomonas aeruginosa	12/14 (85,7)	8/9 (88,9)

[a] doses de ceftazidima-avibactam de acordo com a Tabela 13 + metronidazol 10 mg/kg IV a cada 8 horas.
[b] 20 mg/kg IV a cada 8 horas.

ITUc

Um total de 95 pacientes pediátricos (≥ 3 meses) com ITUc foram randomizados (3:1) e receberam tratamento com ceftazidima-avibactam (n=67) (doses fornecidas na Tabela 13) ou cefepima (n=28), administrado conforme informação de prescrição local (dose máxima de 2 g). Após um mínimo de 72 horas de tratamento IV, houve opção de mudança para terapia oral em pacientes que tiveram melhora clínica, conforme definido no protocolo do estudo. A duração total da antibioticoterapia (IV + oral) foi entre 7 e 14 dias. As avaliações de TOC foram realizadas 8 a 15 dias após a última dose do medicamento do estudo (IV ou oral).

A maioria dos pacientes (83,2%) apresentou pielonefrite aguda (55/67, 82,1% ceftazidima-avibactam; 24/28, 85,7% cefepima). A população de micro-ITT incluiu 77 pacientes randomizados (54 ceftazidima-avibactam, 23 cefepima) que tinham pelo menos 1 patógeno típico Gram-negativo conhecido por causar ITUc e nenhum patógeno Gram-positivo na urina no início do estudo. As taxas de resposta clínica, microbiológica e clínica e microbiológica combinadas favoráveis no TOC na população de micro-ITT são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 Taxas de Resposta Clínica e Microbiológicas Favoráveis, ensaio ITUc pediátrico, população micro-ITT

Desfecho do Estudo	**ceftazidima-avibactam[a] n/N (%)**	**cefepima[b] n/N (%)**
Resposta clínica e microbiológica favorável combinada	39/54 (72,2)	14/23 (60,9)
Resposta clínica favorável	48/54 (88,9)	19/23 (82,6)
Resposta microbiológica favorável	43/54 (79,6)	14/23 (60,9)

[a] Doses de ceftazidima-avibactam conforme Tabela 13
[b] Administrado conforme informação de prescrição local, com máximo de 2 g
A resposta clínica favorável foi definida como uma resolução de todos os sinais e sintomas agudos de ITUc ou melhora a tal ponto que nenhuma outra terapia antimicrobiana foi necessária. A resposta microbiológica favorável foi definida como erradicação do patógeno basal.

O patógeno predominante no início do estudo foi *E. coli* (71/77, 92,2%). As taxas de resposta microbiológica favoráveis por patógeno inicial no TOC na população de micro-ITT são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11 Taxas de Resposta Microbiológica por Patógeno Inicial no TOC no ensaio de ITUc Pediátrico, População micro-ITT

Patógeno aeróbico Gram-negativo	**ceftazidima-avibactam[a] n/N (%)**	**cefepima[b] n/N (%)**
Enterobacterales	43/54 (79,6)	14/23 (60,9)
Escherichia coli	39/49 (79,6)	13/22 (59,1)

[a] Doses de ceftazidima-avibactam conforme Tabela 13
[b] Administrado conforme informação de prescrição local, com máximo de 2 g

Referências

1. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. J Antimicrob Chemother. 2013 May;68(5):1183-92.
2. Mazuski, JE et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. CID 2016:62 (1 June), 1380-9.
3. Qin, X. et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. International Journal of Antimicrobial Agents 49 (2017) 579.
4. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaroy DD, Kreidly Z, Lipka J, Sable C. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. Curr Med Res Opin. 2012 Dec;28(12):1921-31.

5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016 Jun;16(6):661-73.
6. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):754-762.
7. Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, Song J, Taylor D, Laud PJ, Stone GG, Chow JW. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. Volume 18, Issue 3, P285-295, March 01, 2018.
8. Bradley J, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Stone G, Talley A, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Zouzova A, Gardner A (2018). Phase II study of the safety, pharmacokinetics (PK) and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole (CAZ-AVI+MTZ) compared with meropenem, in hospitalised paediatric patients with complicated intra-abdominal infection (cIAI). 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain. Abstract #O1123.
9. Bradley J, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Mas Casullo V, Newell P, Stone G, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Gardner A (2018). Safety, efficacy and pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) versus cefepime in hospitalised paediatric patients with complicated urinary tract infection (cUTI). 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain. Abstract #O1124.
10. Mazuski JE, Wagenlehner F, Torres A, et al. Clinical and Microbiological Outcomes of Ceftazidime-Avibactam Treatment in Adults with Gram-Negative Bacteremia: A Subset Analysis from the Phase 3 Clinical Trial Program. Infect Dis Ther. 2021;10(4):2399-2414.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
A ceftazidima inibe a síntese do peptideoglicano na parede da célula bacteriana após fixação às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), levando à lise da célula bacteriana e morte. Esta cefalosporina é ativa *in vitro* contra muitos patógenos Gram-negativos importantes.

O avibactam é um inibidor não β-lactâmico da β-lactamase que age mediante formação de uma ligação covalente com a enzima que é estável à hidrólise. Ele inibe as β-lactamases da classe A e classe C de Ambler, incluindo as β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), carbapenemases do tipo KPC e enzimas AmpC. O avibactam também inibe a carbapenemase da classe D, OXA-48, que não hidrolisa de modo significante a ceftazidima. O avibactam não inibe as enzimas da classe B (metalo-β-lactamases) e não é capaz de inibir muitas enzimas da classe D (oxacilinases). O avibactam isolado não tem atividade antibacteriana *in vitro* clinicamente relevante. O avibactam não induziu a transcrição *in vitro* de bla_{ampC} em *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* ou *Pseudomonas aeruginosa* nas concentrações utilizadas para tratar os pacientes.

Mecanismo de resistência
Os mecanismos de resistência bacteriana que possivelmente poderiam afetar ceftazidima-avibactam incluem PBPs mutantes ou adquiridas, permeabilidade reduzida da membrana externa a um ou outro composto, efluxo ativo de um dos compostos, enzimas β-lactamases mutadas ou adquiridas resistentes à ação do avibactam e capazes de hidrolisar ceftazidima.

Resistência cruzada
A falta de resistência cruzada entre ceftazidima-avibactam e as fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos foi demonstrada *in vitro* utilizando isolados clínicos caracterizados pelo aspecto molecular. Alguns isolados resistentes à ceftazidima (e outras cefalosporinas) ou a carbapenêmicos são suscetíveis à ceftazidima-avibactam. Há resistência cruzada com agentes antibacterianos β-lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, quando o mecanismo é a produção de metalo-β-lactamases, como a VIM-2.

Interação com outros agentes antimicrobianos

Testes de interação *in vitro* com ceftazidima-avibactam mostram que ceftazidima-avibactam tem pouco potencial de antagonismo ou sinergismo com outros antibióticos de várias classes (p.ex., metronidazol, tobramicina, levofloxacino, vancomicina, linezolida, colistina, tigeciclina).

Teste de suscetibilidade
A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas. A informação local sobre a resistência é desejável, particularmente ao se tratar de infecções graves.
A suscetibilidade de um isolado clínico à ceftazidima-avibactam deve ser determinada por métodos padronizados. A interpretação dos resultados do teste deve ser feita de acordo com as diretrizes locais de doenças infecciosas e da microbiologia clínica.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
A atividade antimicrobiana de ceftazidima-avibactam contra patógenos específicos tem demonstrado melhor correlação com a porcentagem de tempo de concentração da droga livre acima da concentração inibitória mínima (CIM) de ceftazidima-avibactam em relação ao intervalo da dose (%fT > CIM de ceftazidima-avibactam) para ceftazidima, e a porcentagem de tempo da concentração da droga livre acima do limiar de concentração em relação ao intervalo da dose (%fT>CT) para avibactam.

Eficácia clínica contra patógenos específicos
A eficácia foi demonstrada nos estudos clínicos contra os patógenos, listados em cada indicação, que eram suscetíveis *in vitro* à ceftazidima-avibactam.

Infecções intra-abdominais complicadas
Microrganismos Gram-negativos
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Infecções do trato urinário complicadas
Microrganismos Gram-negativos
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica
Microrganismos Gram-negativos
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

A eficácia clínica não foi estabelecida para os patógenos listados abaixo, os quais são relevantes para as indicações aprovadas, embora os estudos *in vitro* sugeriram que sejam suscetíveis à ceftazidima-avibactam na ausência de mecanismos de resistência adquirido.

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

A ceftazidima-avibactam é ativa *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*, mas de modo geral, não é ativa contra outras bactérias Gram-positivas clinicamente importantes, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

Dados *in vitro* indicam que os seguintes patógenos não são suscetíveis à ceftazidima-avibactam:
- *Staphylococcus aureus* (resistentes e suscetíveis à meticilina - MRSA e MSSA)
- Anaeróbios
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição
A ligação à proteína humana de ambos, ceftazidima e avibactam, é baixa, aproximadamente 10% e 8%, respectivamente. Os volumes de distribuição no estado de equilíbrio de ceftazidima e avibactam foram comparáveis, cerca de 17 L e 22 L, respectivamente, em adultos sadios após doses múltiplas de 2 g/0,5 g de ceftazidima-avibactam infundido ao longo de 2 horas a cada 8 horas. Os parâmetros farmacocinéticos de ceftazidima e avibactam após administração de dose única e múltipla de Torgena® foram semelhantes àqueles determinados quando ceftazidima ou avibactam foram administrados isoladamente. Ambos, ceftazidima e avibactam penetram no fluido da camada de revestimento dos brônquios em humanos (ELF) na mesma proporção, com concentrações ao redor de 30% daquela do plasma, e um perfil de tempo de concentração semelhante entre ELF e plasma.

A exposição plasmática à ceftazidima e avibactam foi comparável entre pacientes com indicações diferentes, IIAc, ITUc e PN.

Para ceftazidima, as concentrações em excesso da CIM de ceftazidima-avibactam para patógenos comuns podem ser atingidas em tecidos como os ossos, coração, bile, escarro, humor aquoso, líquido sinovial, pleural e peritoneal. A ceftazidima cruza a barreira placentária facilmente e é excretada no leite humano. O avibactam penetra no tecido subcutâneo no local das infecções da pele, com concentrações teciduais aproximadamente iguais às concentrações da droga livre no plasma.

Biotransformação
A ceftazidima não é metabolizada. Nenhum metabolismo de avibactam foi observado em preparações de fígado humano (microssomas e hepatócitos). O avibactam inalterado foi o principal componente relacionado ao fármaco no plasma e urina de humanos após administração com [^{14}C]-avibactam.

Eliminação
A meia-vida terminal (t½) de ambos, ceftazidima e avibactam, é de cerca de 2 h após a administração IV. A ceftazidima é excretada na forma inalterada na urina por meio de filtração glomerular; aproximadamente 80 - 90% da dose é recuperada na urina no prazo de 24 h. O avibactam é excretado na forma inalterada com uma depuração renal de aproximadamente 158 mL/min, sugerindo secreção tubular ativa, além da filtração glomerular; aproximadamente 97% da dose é recuperada na urina, 95% no prazo de 12 h. Menos de 1% de ceftazidima é excretado através da bile e menos de 0,25% de avibactam é excretado nas fezes.

Linearidade/Não linearidade
A farmacocinética de ambos, ceftazidima e avibactam, é aproximadamente linear na faixa de dose estudada (0,05 g a 2 g) para uma administração IV única. Nenhum acúmulo considerável de ceftazidima ou avibactam foi observado após infusões IV múltiplas de 2 g/0,5 g de ceftazidima-avibactam administrado a cada 8 horas por até 11 dias em adultos sadios com função renal normal.

Populações especiais
Pacientes com insuficiência renal
A eliminação de ceftazidima e avibactam está diminuída em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, e doença renal terminal incluindo pacientes submetidos à hemodiálise. Os aumentos médios na área sob a curva

do avibactam são de 3,8 vezes e 7 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada e grave. A dose deve ser reduzida nos pacientes com CLCr ≤ 50 mL/min (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes com insuficiência hepática
A insuficiência hepática leve a moderada não teve efeito sobre a farmacocinética de ceftazidima em indivíduos que receberam 2 g IV a cada 8 horas por 5 dias, desde que a função renal não estivesse diminuída. A farmacocinética de ceftazidima em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estabelecida. A farmacocinética de avibactam em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática não foi estudada.

Como ceftazidima e avibactam não parecem sofrer metabolismo hepático significante, não é esperado que a depuração sistêmica de um ou outro fármaco seja alterada de modo significativo pela insuficiência hepática. Portanto, nenhum ajuste de dose de ceftazidima-avibactam é recomendado para pacientes com insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes idosos
A depuração reduzida observada em pacientes idosos foi decorrente principalmente da diminuição na depuração renal relacionada à idade na depuração renal de ceftazidima. A média da meia-vida de eliminação variou de 3,5 a 4 horas após administração única ou repetida por 7 dias a cada 12 horas de injeções em bolus de 2 g IV em pacientes idosos com 80 anos de idade ou mais.

Após a administração de dose única IV de 0,5 g de avibactam como uma infusão IV por 30 minutos, avibactam apresentou uma meia-vida terminal mais lenta, o que pode ser atribuído à redução relacionada à idade do paciente em relação à depuração renal. O ajuste de dose para ceftazidima-avibactam não é necessário em indivíduos idosos (≥ 65 anos de idade) com CLCr > 50 mL/min.

Pacientes pediátricos
A farmacocinética da ceftazidima e avibactam foi avaliada em pacientes pediátricos com idades entre os 3 meses e < 18 anos com suspeita ou confirmação de infecções após uma dose única de ceftazidima 50 mg/kg e avibactam 12,5 mg/kg em pacientes com peso < 40 kg ou Torgena® 2 g/0,5 g (ceftazidima 2 gramas e avibactam 0,5 grama) em pacientes com peso ≥ 40 kg. As concentrações plasmáticas de ceftazidima e avibactam foram semelhantes em todas as coortes nas quatro faixas etárias no estudo (3 meses a < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos). Os valores de AUC_{0-t} e C_{max} de ceftazidima e avibactam nas duas coortes com crianças e adolescentes (de 6 a < 18 anos), que apresentavam uma amostragem farmacocinética mais extensa, foram semelhantes aos observados em indivíduos adultos saudáveis com função renal normal que receberam o Torgena® 2 g/0,5 g. Análises farmacocinéticas da população e simulações de obtenção do alvo que incorporam dados deste estudo e os dois estudos pediátricos de Fase 2 em pacientes com IIAc e ITUc demonstraram que os regimes posológicos recomendados para pacientes pediátricos com IIAc e ITUc, incluindo ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal, resultam em valores de exposição sistêmica e obtenção da meta PK/PD semelhantes aos de adultos na dose aprovada de Torgena® de 2 g/0,5 g administrada por 2 horas, a cada 8 horas.

A farmacocinética de ceftazidima e avibactam foi avaliada em 45 pacientes pediátricos do nascimento até menos de 3 meses de idade com infecções suspeitas ou confirmadas após doses únicas e múltiplas de ceftazidima 20 mg/kg e avibactam 5 mg/kg para pacientes do nascimento até 28 dias (incluindo neonatos prematuros) ou ceftazidima 30 mg/kg e avibactam 7,5 mg/kg para pacientes de um mês até menos de 3 meses. As concentrações plasmáticas de ceftazidima e avibactam foram semelhantes em todas as coortes etárias. Os dados deste estudo foram usados para atualizar o modelo farmacocinético populacional anterior e realizar simulações para avaliar o alcance da meta de farmacocinética/farmacodinâmica. Os resultados dessas simulações demonstraram que os regimes de dosagem recomendados para neonatos a termo (IG ≥ 37 semanas) e prematuros (IG > 26 semanas a < 37 semanas) são 20 mg/kg de ceftazidima e 5 mg/kg de avibactam a cada 8 horas como uma infusão de 2 horas, e para bebês com idade > 28 dias a < 3 meses são 30 mg/kg de ceftazidima e 7,5 mg/kg de avibactam a cada 8 horas como uma infusão de 2 horas, resultando em exposições sistêmicas e valores de obtenção de meta de PK/PD semelhantes aos de adultos.

Sexo
A farmacocinética de ceftazidima-avibactam foi semelhante entre homens e mulheres. Nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo.

Raça

Tendo como base a análise da farmacocinética na população, nenhum ajuste de dose para ceftazidima-avibactam é necessário com base na raça.

Dados de Segurança Pré-Clínica
Toxicologia genética
Para ceftazidima, um teste de Micronúcleo em camundongo e um teste Ames foram ambos negativos para efeitos mutagênicos. Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos. Nos ensaios de genotoxicidade com avibactam, não houve indução de mutação gênica nos testes *in vitro* de mutação reversa bacteriana, nem houve qualquer indicação de genotoxicidade em um teste *in vitro* de síntese não programada de DNA em células hepáticas de rato ou em um teste *in vitro* de micronúcleo em células de linfoma em camundongos. Em culturas de linfócitos humanos, aumentos estatisticamente significantes nas aberrações cromossômicas foram observados sob uma única condição de tratamento (44 h de tempo de produção, -S9). Como esses resultados não foram replicados em um estudo independente, os resultados são considerados de relevância biológica limitada. Quando administrado até a dose limite de 2 g/kg IV, avibactam foi negativo em um ensaio *in vivo* de micronúcleo em rato. Estudos de carcinogenicidade não foram realizados. Nenhum estudo de toxicologia genética foi conduzido com ceftazidima-avibactam.

Toxicologia reprodutiva
Estudos de reprodução foram realizados com ceftazidima em camundongos e ratos em doses até 40 vezes a dose humana e não revelaram evidência de prejuízo da fertilidade ou perigo ao feto.

Em coelhas grávidas com exposições de avibactam aproximadamente com doses 8 vezes maiores do que aquelas observadas em humanos (0,5 g três vezes ao dia), houve um efeito significante sobre o consumo materno de alimentos e um discreto efeito sobre o peso fetal e ligeiro retardo da ossificação de alguns poucos ossos no feto. No rato, nenhum efeito adverso foi observado no desenvolvimento embriofetal ou fertilidade. Após a administração de avibactam ao longo da gestação e lactação na rata, não houve efeito na sobrevida da prole, crescimento ou desenvolvimento, no entanto, houve um aumento na incidência de dilatação da pelve renal e ureteres em menos de 10% da prole de ratos em exposições maternas maiores ou iguais a aproximadamente 1,5 vezes as exposições terapêuticas em humanos. Nenhum estudo de toxicologia reprodutiva foi conduzido com ceftazidima-avibactam.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes.
Hipersensibilidade à classe das cefalosporinas.
Hipersensibilidade imediata e grave (por exemplo, reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano β-lactâmico (por exemplo, penicilinas, monobactâmicos ou carbapenêmicos).

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade
Como com todos os agentes antibacterianos β-lactâmicos, reações sérias e ocasionalmente fatais de hipersensibilidade foram relatadas. Em caso de reações graves de hipersensibilidade, o tratamento com Torgena® deve ser descontinuado imediatamente e medidas adequadas de emergência devem ser instituídas.

Reações adversas cutâneas graves (RCAs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), que podem ser um risco à vida ou fatais, foram relatadas em pacientes recebendo tratamento com ceftazidima (vide item 9. Reações Adversas). Se ocorrer uma reação cutânea grave, Torgena® deve ser descontinuado e a terapia apropriada deve ser iniciada.

Antes de começar o tratamento, deve ser estabelecido se o paciente tem uma história de reações graves de hipersensibilidade a ceftazidima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente β-lactâmico. Deve-se

ter cautela no caso de ceftazidima-avibactam ser administrado a pacientes com uma história de hipersensibilidade não grave a outros agentes β-lactâmicos.

Diarreia associada ao *Clostridioides difficile*
A colite associada ao agente antibacteriano e a colite pseudomembranosa foram relatadas com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo ceftazidima-avibactam, e pode variar em gravidade de leve até risco de morte. Consequentemente, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia durante ou subsequentemente à administração de Torgena® (vide item 9. Reações Adversas). A descontinuação da terapia com Torgena® e a administração de tratamento específico para o *Clostridioides difficile* deve ser considerada. Medicamentos que inibem a peristalse não devem ser administrados.

Pacientes com insuficiência renal
A ceftazidima e o avibactam são eliminados através dos rins, portanto, a dose deve ser reduzida de acordo com o grau de insuficiência renal. Pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados de perto tanto para a segurança quanto para a eficácia. Sequelas neurológicas, incluindo tremor, mioclonia, estado epiléptico não convulsivo, convulsão, encefalopatia e coma, foram ocasionalmente relatados com ceftazidima quando a dose não foi reduzida nos pacientes com insuficiência renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em pacientes com insuficiência renal, é aconselhável monitorizar de perto a depuração estimada da creatinina. Em alguns pacientes, a depuração estimada da creatinina a partir de creatinina sérica pode mudar rapidamente, especialmente no início do tratamento da infecção.

O tratamento concomitante com altas doses de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por exemplo, furosemida), pode afetar de forma adversa a função renal.

Organismos não suscetíveis
O uso prolongado pode resultar em crescimento exagerado de organismos não suscetíveis (por exemplo, enterococos, fungos), que podem exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas apropriadas.

Interferência não medicamentosa
A ceftazidima não interfere com testes baseados em enzima para glicosúria, mas uma discreta interferência (falso positivo) pode ocorrer com métodos de redução com cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

A ceftazidima não interfere no ensaio para creatinina com picrato alcalino.

Teste direto de soroconversão com antiglobulina (DAGT ou teste de Coombs) e risco potencial de anemia hemolítica
O uso da cefalosporina pode causar o desenvolvimento de um teste positivo direto de antiglobulina (DAGT, ou teste de Coombs), que pode interferir com o cross-matching do sangue e/ou pode causar anemia hemolítica imune induzida pelo medicamento. Embora a soroconversão DAGT em pacientes que recebem Torgena® foi frequente nos estudos clínicos, não houve evidência de hemólise nos pacientes que desenvolveram um DAGT positivo durante o tratamento (vide item 9. Reações Adversas). No entanto, a possibilidade que a anemia hemolítica poderia ocorrer em associação ao tratamento com Torgena® não pode ser afastada. Pacientes que apresentam anemia durante ou após o tratamento com Torgena® devem ser investigados para esta possibilidade.

Dieta controlada de sódio
Para pacientes que estão em uma dieta controlada de sódio, a importante informação a seguir sobre os ingredientes de ceftazidima e avibactam deve ser considerada:
Cada frasco-ampola contém aproximadamente 6,37 mmol (146,45 mg) de sódio por frasco-ampola. Este total é o sódio combinado do avibactam sódico e o excipiente carbonato de sódio.

Este medicamento contém 146,45 mg (6,37 mmol) de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir e usar máquinas
Nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade para dirigir e usar máquinas foi realizado.
No entanto, efeitos indesejáveis podem ocorrer (por exemplo, tontura), que podem influenciar a capacidade para dirigir e usar máquinas (vide item 9. Reações Adversas).

Fertilidade, gravidez e lactação
Gravidez
Existem dados limitados do uso de ceftazidima-avibactam em mulheres grávidas.
Estudos de desenvolvimento embriofetal em animais realizados com ceftazidima ou avibactam não indicam efeitos prejudiciais em exposições equivalentes às concentrações terapêuticas. Após a administração de avibactam ao longo de toda a gravidez e lactação na rata, em exposições maternas maiores do que ou iguais a aproximadamente 1,5 vezes as exposições terapêuticas em humanos, ocorreram pequenas alterações na morfologia do rim e ureteres nas proles de ratos (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

A ceftazidima-avibactam não deve ser usada durante a gravidez a menos que claramente necessário e apenas se o potencial benefício superar o possível risco.

Torgena® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Não existem dados sobre a excreção da associação ceftazidima-avibactam no leite humano. A ceftazidima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não se sabe se avibactam é excretado no leite humano. As mulheres que estão amamentando devem ser tratadas com ceftazidima-avibactam somente se este antibiótico for claramente indicado. A interrupção da amamentação é recomendada.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade
Os efeitos de ceftazidima-avibactam sobre a fertilidade em humanos não foram estudados. Estudos com ceftazidima ou avibactam em animais não indicam efeitos prejudiciais relacionados à fertilidade (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínica).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com doses altas de cefalosporinas e medicamentos nefrotóxicos como os aminoglicosídeos ou diuréticos potentes (por exemplo, furosemida) pode afetar de maneira adversa a função renal (vide item 5. Advertências e Precauções).

O cloranfenicol é um antagonista *in vitro* da ceftazidima e outras cefalosporinas. A relevância clínica deste achado é desconhecida, mas, devido à possibilidade de antagonismo *in vivo*, a combinação destes fármacos deve ser evitada.

O avibactam não mostrou inibição *in vitro* significante das enzimas do citocromo P450. O avibactam e a ceftazidima não mostraram indução *in vitro* do citocromo P450 na faixa de exposição clinicamente relevante. O avibactam e a ceftazidima não inibem os principais transportadores renal e hepático na faixa de exposição clinicamente relevante, portanto, a potencial interação medicamentosa através desses mecanismos é considerada baixa.

In vitro, o avibactam é um substrato dos transportadores OAT1 e OAT3 que poderiam contribuir para a captação ativa a partir do compartimento do sangue, e assim sua excreção. A probenecida (um potente inibidor do OAT) inibe esta captação em 56% a 70% *in vitro* e, assim, tem o potencial de alterar a eliminação de avibactam quando coadministrado. Como um estudo clínico de interação de avibactam e probenecida não foi realizado, a coadministração de avibactam com probenecida não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Torgena® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Manter na embalagem até o final do uso. Antes da reconstituição, manter na embalagem original para proteger da luz. Torgena® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É SENSÍVEL À LUZ ANTES DA RECONSTITUIÇÃO E SÓ DEVE SER RETIRADO DA CAIXA IMEDIATAMENTE ANTES DO USO.

Após a reconstituição
O frasco-ampola reconstituído deve ser usado imediatamente.

Após a diluição
Bolsas de infusão:
Se a solução intravenosa for preparada com os diluentes listados no item 8. Posologia e Modo de Usar (concentração de ceftazidima 8 mg/mL), a estabilidade físico-química em uso foi demonstrada (a partir da punção inicial do frasco) durante 12 horas de 2 °C a 8 °C, seguido por até 4 horas em temperatura ambiente.

Se a solução intravenosa for preparada com os diluentes listados no item 8. Posologia e Modo de Usar (concentração de ceftazidima > 8 mg/mL a 40 mg/mL), a estabilidade físico-química em uso foi demonstrada (a partir da punção inicial do frasco) por até 4 horas em temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não usado imediatamente, o tempo de armazenamento em uso e as condições antes da utilização são de responsabilidade do utilizador e não deve exceder os acima.

Seringas de infusão (para doses pediátricas):
Se a solução intravenosa for preparada com diluentes listados no item 8. Posologia e Modo de Usar - Instruções para preparar doses adultas e pediátricas em BOLSA DE INFUSÃO ou SERINGA DE INFUSÃO (concentração de ceftazidima ≥ 8 mg/mL a 40 mg/mL), a estabilidade química e física em uso foi demonstrada por até 6 horas à temperatura ambiente de 15 °C a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a menos que a reconstituição e diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e não devem exceder 6 horas à temperatura ambiente de 15 °C a 25 °C.

Após o preparo, o produto diluído (concentração de ceftazidima 8 mg/mL) em bolsas de infusão pode ser mantido por 12 horas de 2 °C a 8 °C, seguido por até 4 horas em temperatura ambiente, incluindo o tempo de 2 horas para infusão.

Após o preparo, o produto diluído (concentração de ceftazidima > 8 mg/mL a 40 mg/mL) em bolsas de infusão pode ser mantido por até 4 horas em temperatura ambiente, incluindo o tempo de 2 horas para infusão.

Após o preparo, o produto diluído em seringas de infusão pode ser mantido por 6 horas de 15 °C a 25 °C, incluindo o tempo de 2 horas para infusão.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Antes da reconstituição: pó branco a amarelo pálido.
Após a reconstituição: solução límpida de incolor a amarela, livre de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem em adultos com Depuração de Creatinina (CLCr) > 50 mL/min

A posologia recomendada de Torgena® em adultos é 1 frasco-ampola, em que cada frasco-ampola contém 2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam, administrado por infusão intravenosa (IV) ao longo de 2 horas. O tratamento é repetido a cada 8 horas. A duração do tratamento é fornecida na Tabela 12.

Duração do Tratamento em Pacientes Adultos

Tabela 12 Resumo da duração do tratamento por indicação ou condição

Indicação	Duração do Tratamento
Infecção Intra-Abdominal Complicada (IIAc)[a,b]	5-14 dias
Infecção do Trato Urinário Complicada (ITUc), incluindo Pielonefrite[b]	5-10 dias[c] A duração total do tratamento pode ser aumentada para 14 dias para os pacientes com bacteremia
Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAH/PAV)[b]	7-14 dias
Bacteremia associada ou suspeita de estar associada às infecções acima mencionadas	A duração do tratamento deve estar de acordo com o sítio da infecção

[a] Para ser usado em combinação com metronidazol quando se sabe ou se suspeita que patógenos anaeróbicos estejam contribuindo para o processo infeccioso.

[b] Os patógenos Gram-positivos também podem contribuir para o processo infeccioso junto com os patógenos Gram-negativos. Se houver uma suspeita de infecção por patógenos Gram-positivos, a terapia apropriada deve ser avaliada para cobrir essas bactérias, uma vez que a ceftazidima-avibactam possui pouca ou nenhuma atividade *in vitro* contra a maioria das bactérias Gram-positivas.

[c] A duração do tratamento inclui o tratamento intravenoso mais oral. O momento da troca do tratamento intravenoso com Torgena® para o tratamento oral com outro antibiótico depende da situação clínica, mas normalmente ocorre depois de cerca de 5 dias (a duração mínima do tratamento com ceftazidima-avibactam nos estudos clínicos foi de 5 dias).

A duração do tratamento deve ser orientada pela gravidade da infecção, patógeno(s) e evolução clínica e bacteriológica do paciente.

Dosagem em pacientes pediátricos com Clearance de Creatinina (CLCr) > 50 mL/min/1,73 m^2

A dose recomendada de Torgena® em pacientes pediátricos (desde o nascimento a < 18 anos) com IIAc ou ITUc baseia-se na idade e peso do paciente. Torgena® é administrado a cada 8 horas por infusão intravenosa durante 2 horas, vide Tabela 13. A duração da terapia deve ser guiada pela gravidade, local da infecção e progresso clínico e bacteriológico do paciente.

Tabela 13 Dosagem em Pacientes Pediátricos com CLCr >50mL/min/1,73 m² *

Tipo de infecção	**Faixa etária[e]**		**Posologia** ceftazidima / avibactam[d]	**Frequência**	**Tempo de infusão**	**Duração do tratamento**
IIAc[a,b] OU ITUc incluindo Pielonefrite[b]	6 meses a <18 anos		**50 mg/kg** / 12,5 mg/kg **a um máximo de 2 g** / 0,5 g	a cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 dias ITUc[c]: 5-14 dias
	3 meses a <6 meses		**40 mg/kg** / 10 mg/kg	a cada 8 horas	2 horas	
	A termo completo (nascimento até < 3 meses)	Nascimento até ≤ 28 dias	**20 mg/kg**/5 mg/kg	a cada 8 horas	2 horas	
		> 28 dias até < 3 meses	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg			
	Pré-termo [f] (nascimento até < 3 meses)	26 até < 31 semanas PMA[g,h]	**20 mg/kg**/5 mg/kg	a cada 12 horas	2 horas	
		31 até ≤ 44 semanas PMA[g]	**20 mg/kg**/5 mg/kg	a cada 8 horas		
		> 44 semanas até < 53 semanas PMA[g]	**30 mg/kg**/7,5 mg/kg			

[a] Para ser usado em combinação com metronidazol quando se sabe ou se suspeita que patógenos anaeróbicos estejam contribuindo para o processo infeccioso.

[b] Os patógenos Gram-positivos também podem contribuir para o processo infeccioso junto com os patógenos Gram-negativos. Se houver uma suspeita de infecção por patógenos Gram-positivos, a terapia apropriada deve ser avaliada para cobrir essas bactérias, uma vez que a ceftazidima-avibactam possui pouca ou nenhuma atividade *in vitro* contra a maioria das bactérias Gram-positivas.

[c] A duração do tratamento inclui tratamento intravenoso mais oral.
[d] Ceftazidima-avibactam é um produto combinado em uma proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dosagem baseiam-se apenas no componente ceftazidima (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Reconstituição e compatibilidade).
[e] Pacientes pediátricos estudados de 3 a 12 meses de idade eram a termo (≥ 37 semanas de gestação).
[f] Pré-termo definido como < 37 semanas de gestação.
[g] Idade pós-menstrual.
[h] As recomendações de dose para pacientes de 26 a < 31 semanas de PMA são baseadas apenas em modelos farmacocinéticos.
[*] Calculado usando a fórmula de Schwartz à beira do leito para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m^2).

Populações especiais
Pacientes idosos
Não é considerado necessário ajuste de dose em pacientes idosos (≥ 65 anos). O regime de dose deve ser ajustado se houver insuficiência renal (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes com insuficiência renal
O seguinte ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Ajustes de dose para Torgena® em pacientes com depuração de creatinina estimada (CLCr) ≤ 50 mL/min são descritos na Tabela 14 abaixo. A única informação sobre a posologia de Torgena® para pacientes que precisam de diálise está disponível na condição de hemodiálise intermitente. Para outros tipos de diálise, sugere-se que a dose/frequência de ceftazidima-avibactam deve seguir a bula local/orientações locais para administração de ceftazidima. Por exemplo, para uma dose de 500 mg de ceftazidima, a dose de ceftazidima-avibactam seria 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Posologia em pacientes adultos e pediátricos (de 2 anos a < 18 anos) com clearance de creatinina (CLCr) ≤ 50 mL/min
Tabela 14 Dose recomendada para pacientes com insuficiência renal (CLCr ≤ 50 mL/min)

Faixa etária	CLCr estimada (mL/min)[a]	Dose de ceftazidima/avibactam[b,d]	Frequência	Tempo de Infusão (horas)
Adultos	31-50	**1 g**/0,25 g	a cada 8 horas	2
	16-30	**0,75 g**/0,1875 g	a cada 12 horas	2
	6 a 15	**0,75 g**/0,1875 g	a cada 24 horas	2
	EFDR incluindo em hemodiálise[c]	**0,75 g**/0,1875 g	a cada 48 horas	2
Pacientes pediátricos com idade entre 2 anos e <18 anos	31-50	**25 mg/kg**/6,25 mg/kg **a um máximo de** **1 g**/0,25 g	a cada 8 horas	2

[a] CLCr calculada usando a fórmula de Cockcroft-Gault para adultos e a fórmula de Schwartz à beira do leito para pacientes pediátricos (mL/min/1,73 m^2).
[b] Recomendações da dose são baseadas no modelo PK.
[c] Ambos ceftazidima e avibactam são hemodialisáveis; portanto, Torgena® deve ser administrado depois da hemodiálise, no dia da hemodiálise.
[d] Ceftazidima-avibactam é um produto combinado em uma proporção fixa de 4:1 e as recomendações de dosagem baseiam-se apenas no componente ceftazidima (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Reconstituição e compatibilidade).

Dosagem em pacientes pediátricos de 3 meses a < 2 anos de idade com depuração de creatinina (CLCr) ≤ 50 mL/min/1,73 m^2

Não há informações suficientes para recomendar um regime posológico para pacientes pediátricos do nascimento até 3 meses de idade com sinais de insuficiência renal.

Não há informações suficientes para recomendar um regime posológico para pacientes pediátricos com IIAc ou ITUc que tenham um CLCr < 31 mL/min/1,73 m^2 ou para pacientes pediátricos com insuficiência renal com < 2 anos de idade e tenham um clearance de creatinina ≤ 50 mL/min/1,73 m^2.

Nos pacientes com insuficiência renal, o monitoramento regular da depuração de creatinina estimada é aconselhado, pois em alguns pacientes, especialmente no início do curso de suas infecções, a depuração estimada de creatinina a partir da creatinina sérica muda rapidamente.

Hemodiálise
Ambos, ceftazidima e avibactam são hemodialisáveis; portanto, Torgena® deve ser administrado após a hemodiálise, no dia da hemodiálise.

Hemofiltração
Existem dados insuficientes para fazer recomendações específicas sobre o ajuste de dose para pacientes em hemofiltração contínua veno-venosa.

Diálise peritoneal
Existem dados insuficientes para fazer recomendações específicas sobre o ajuste de dose para pacientes em diálise peritoneal.

Pacientes com insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). O monitoramento clínico rigoroso para segurança e eficácia é aconselhado.

Pacientes pediátricos
A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos <18 anos de idade não foram estabelecidas para PAH/PAV (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Modo de administração
Torgena® é administrado em adultos por infusão intravenosa durante 2 horas em um volume de infusão apropriado (vide subitem Reconstituição e compatibilidade). Para pacientes pediátricos, o volume da infusão pode ser ajustado (vide subitem Reconstituição e compatibilidade).

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É SENSÍVEL À LUZ ANTES DA RECONSTITUIÇÃO E SÓ DEVE SER RETIRADO DA CAIXA IMEDIATAMENTE ANTES DO USO.

Reconstituição e compatibilidade
O pó deve ser reconstituído com água para injeção. A solução reconstituída deve ser usada para preparar a solução de infusão final dentro de 30 minutos após a punção inicial do frasco-ampola. A solução reconstituída é uma solução amarelo pálida livre de qualquer partícula.

Torgena® (ceftazidima/avibactam) é um produto combinado; cada frasco contém 2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam numa proporção fixa de 4:1. As recomendações de dosagem são baseadas apenas no componente ceftazidima.

Técnicas de assepsia padrão devem ser utilizadas para preparação e administração de soluções. As doses podem ser preparadas em uma bolsa de infusão de tamanho apropriado ou seringa de infusão.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes da administração.

Cada frasco-ampola destina-se a uso único.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Instruções para preparar doses adultas e pediátricas em BOLSA DE INFUSÃO ou SERINGA DE INFUSÃO:

NOTA: O procedimento a seguir descreve as etapas para preparar uma solução para infusão com uma concentração final de 8-40 mg/mL de ceftazidima. Todos os cálculos devem ser concluídos antes de iniciar essas etapas.

1. Preparar a **solução reconstituída** (**167,3 mg/mL** de ceftazidima):
a) Insira a agulha da seringa através da tampa do frasco-ampola e injete 10 mL de água estéril para injeção.
b) Retire a agulha e agite o frasco-ampola para obter uma solução límpida.
c) Insira uma agulha de liberação de gás através da tampa do frasco-ampola **após** a dissolução do produto para liberar a pressão interna (isto é importante para preservar a esterilidade do produto).

2. Preparar a **solução final** para infusão (a concentração final deve ser de **8-40 mg/mL** de ceftazidima):
a) Bolsa de infusão: Diluir ainda a solução reconstituída transferindo um volume calculado de forma adequada da solução reconstituída para uma bolsa de infusão contendo uma das seguintes soluções: solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), solução injetável de dextrose 50 mg/mL (5%) ou solução de Lactato de Ringer.
b) Seringa para infusão: Diluir ainda a solução reconstituída transferindo um volume calculado de forma adequada da solução reconstituída combinado com um volume suficiente de diluente (solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de dextrose 50 mg/mL (5%)) para uma seringa para infusão.

Consulte a Tabela 15 abaixo.

Tabela 15 Preparação de Torgena® para doses adultas e pediátricas em BOLSA DE INFUSÃO ou em SERINGA PARA INFUSÃO

Dose de Torgena® (ceftazidima)[1]	**Volume para retirar do frasco-ampola reconstituído**	**Volume final após diluição na bolsa de infusão**	**Volume final na seringa para infusão**
2000 mg	Todo o conteúdo (aproximadamente 12 mL)	50 mL a 250 mL	50 mL
1000 mg	6 mL	25 mL a 125 mL	25 mL a 50 mL
750 mg	4,5 mL	19 mL a 93 mL	19 mL a 50 mL
Todas as outras doses	Volume (mL) calculado com base na dose necessária: **Dose (mg de ceftazidima) ÷ 167,3 mg/mL de ceftazidima**	O volume (mL) irá variar com base na disponibilidade do tamanho da bolsa de infusão e na concentração final necessária (deve ser de 8-40 mg/mL de ceftazidima)	O volume (mL) irá variar com base na disponibilidade do tamanho da seringa para infusão e na concentração final necessária (deve ser de 8-40 mg/mL de ceftazidima)

[1] Com base apenas no componente ceftazidima.

A compatibilidade de Torgena® com outros medicamentos não foi estabelecida. Torgena® não deve ser misturado ou fisicamente adicionado a soluções contendo outros medicamentos, exceto os diluentes mencionados neste subitem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em sete estudos clínicos Fase 2 e Fase 3, 2024 adultos foram tratados com Torgena®. As reações adversas mais comuns, ocorrendo em ≥5% dos pacientes tratados com Torgena® foram resultado positivo no Teste de Coombs direto, náusea e diarreia. Estes eram geralmente de intensidade leve ou moderada. Não foram observadas diferenças clinicamente significantes no perfil de segurança nas diferentes indicações.

As seguintes reações adversas foram relatadas com ceftazidima isoladamente e/ou identificados durante todos os estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 com Torgena® (N=2024). As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e Sistema de Classe de Órgãos. As categorias de frequência são obtidas a partir das reações adversas e/ou

anormalidades laboratoriais potencialmente clinicamente significantes, e são definidas de acordo com as seguintes convenções:

Muito comum (≥1/10), Comum (≥1/100 e <1/10), Incomum (≥1/1.000 e <1/100), Rara (≥1/10.000 e <1/1000), Muito rara (<1/10.000), Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Se um evento não foi visto no conjunto global da Fase 2 e Fase 3, mas era uma RAM conhecida para a ceftazidima isoladamente foi utilizada a frequência da categoria para ceftazidima isoladamente (incluindo a categoria Desconhecida).

Tabela 16 Reações adversas por categoria de frequência SOC e CIOMS listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito Comum ≥ 1/10**	**Comum ≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100**	**Muito rara < 1/10.000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Infecções e infestações		Candidíase (incluindo candidíase vulvovaginal e candidíase oral)	Colite pseudomembranosa, Colite por *Clostridioides difficile*		
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Teste de Coombs direto positivo [1]	Eosinofilia, Trombocitose, Trombocitopenia	Neutropenia, Leucopenia, Linfocitose		Agranulocitose, Anemia hemolítica
Distúrbios do sistema imunológico					Reação anafilática, Síndrome de Kounis[++]
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, Dor de cabeça.	Parestesia		
Distúrbios gastrintestinais		Vômito, Náusea, Diarreia, Dor abdominal.	Disgeusia		
Distúrbios hepatobiliares		Aumento de alanina aminotransferase, Aumento de aspartato aminotransferase, Aumento da fosfatase alcalina no sangue, Aumento da gama glutamil transferase, Aumento de desidrogenase láctica no sangue			Icterícia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Urticária, Prurido, Erupção cutânea maculopapular			Necrólise epidérmica tóxica[+], Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson[+], Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) [+], Pustulose exantemática generalizada aguda[+], Eritema multiforme
Distúrbios renais e urinários			Lesão renal aguda, Aumento da creatinina no sangue, Aumento da ureia no sangue	Nefrite túbulo-intersticial	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Trombose no local da infusão, Flebite no local da infusão, Pirexia			

[1] vide item 5. Advertências e Precauções.
[++] Síndrome coronariana aguda associada a uma reação alérgica.

População pediátrica

Do nascimento até menos de 3 meses de idade
A avaliação de segurança em neonatos e bebês com menos de 3 meses de idade é baseada nos dados de segurança de um ensaio clínico no qual 46 pacientes (do nascimento até menos de 3 meses de idade) receberam Torgena®. No geral, as reações adversas relatadas nesses 46 pacientes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do Torgena® em populações mais velhas (ou seja, pacientes pediátricos a partir de 3 meses de idade e adultos).

3 meses de idade ou mais
A avaliação da segurança em pacientes pediátricos a partir de 3 meses de idade ou mais baseia-se nos dados de segurança de dois ensaios em que 61 pacientes com IIAc (com idade entre 3 anos e menos de 18 anos) e 67 pacientes com ITUc (com idade entre 3 meses e menos de 18 anos) receberam Torgena®. No geral, o perfil de segurança nestes 128 pacientes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta com IIAc e ITUc.

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose de ceftazidima-avibactam é pouco provável, embora uma superdose possa potencialmente ocorrer em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, e em pacientes com doença renal terminal, incluindo pacientes submetidos à hemodiálise (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). A superdose com ceftazidima-avibactam pode levar a sequelas neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e coma, devido ao componente ceftazidima.

O tratamento da superdose deve seguir a prática médica padrão local. Tanto ceftazidima quanto avibactam podem ser parcialmente removidos por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.2110.0443

Produzido por:
ACS Dobfar S.p.A
Verona – Itália

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

ZVTSOI_40

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/09/2026		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/09/2026		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
18/11/2025	1509802258	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/11/2025		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	1509802258	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
			04/02/2025	0153894252	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	24/10/2025	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
13/08/2025	1058332252	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/08/2025	1058332252	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
09/12/2024	1677003243	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de	09/12/2024	1677003243	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto		• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD

		Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS		TRANS X 10
13/09/2024	1262977240	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0263894221	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	20/08/2024	• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
04/07/2024	0916060241	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/07/2024	0916060241	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
21/05/2024	0676663249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/05/2024	0676663249	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
13/03/2024	0308763246	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/03/2024	0308763246	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
05/10/2023	1063896231	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/02/2021	0535048214	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	18/09/2023	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
14/09/2023	0974857238	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2023	0974857238	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
18/01/2023	0054996236	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	31/08/2022	4631499222	7086 – Cumprimento de Exigência n°.	19/12/2022	• CUIDADOS DE	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			4383207/22-5, referente às petições: 11728 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de novo DIFA sem CADIFA (Expediente n°. 1050174/21-6) e 10939 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de fabricante do IFA (Expediente n°. 1050462/21-1)		ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS		TRANS X 10
21/11/2022	4963882221	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/01/2022	0357841221	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/10/2022	• INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACATERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO • COMO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
10/08/2022	4227654220	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/05/2022	2973837227	RDC 73/2016 – NOVO – Redução do prazo de validade do medicamento	19/05/2022	• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
30/05/2022	4227654220	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/05/2022	2973837227	RDC 73/2016 – NOVO – Redução do prazo de validade do medicamento	19/05/2022	• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
18/03/2021	1053182213	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	18/03/2021	1053182213	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação		• POSOLOGIA E MODO DE USAR • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10

		Bulário RDC 60/12			no Bulário RDC 60/12				
10/02/2021	0548422217	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/02/2021	0548422217	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
27/11/2020	4189611204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020	4189611204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
22/06/2020	1988127204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2020	1988127204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
11/05/2020	1469148205	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2020	0594169205	RDC 73/2016 – Novo – Ampliação de Uso	04/05/2020	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10

							• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR		
13/02/2020	0452092201	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2020	0452092201	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
23/01/2020	0227742205	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2020	0227742205	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
25/10/2019	2591920192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/10/2019	2591920192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
03/07/2019	0586137193	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2019	0586137193	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
16/05/2019	0436755193	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	0436755193	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10
29/01/2019	0085792191	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2015	0969247159	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	25/06/2018	• Versão Inicial	VP/VPS	2000 MG + 500 MG PO SOL INFUS CT FA VD TRANS X 10