



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Farmacocinética y farmacodinamia de ceftazidima/avibactam

Andrés Canut Blasco^{a,*} y Javier Cobo Reinoso^b

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Ceftazidima/avibactam
Farmacocinética
Farmacodinamia

Ceftazidima y avibactam presentan una farmacocinética lineal. Se unen poco a proteínas y no sufren metabolismo hepático; tampoco se han demostrado interacciones entre ellas. La excreción es mayoritariamente renal, por lo que la dosificación debe ajustarse a la función renal. La semivida de ambos fármacos es de aproximadamente 2 h (algo superior si se administran en una infusión de 2 h) y su volumen de distribución de unos 20 l. Los estudios farmacocinéticos realizados no demuestran diferencias relevantes en función de la edad (por encima de 3 meses), el sexo o la raza.

El tiempo durante el cual las concentraciones en sangre permanecen por encima de la CMI (%fT>CMI) es el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) relacionado con la eficacia de ceftazidima. En el caso de avibactam, el índice PK/PD relacionado con la eficacia es el tiempo durante el cual las concentraciones en sangre están por encima de la concentración crítica o umbral (C_T), que es la concentración mínima de avibactam, por debajo de la cual no se produce inhibición de betalactamasas *in vivo* (%fT > C_T). Se ha estimado que la C_T de avibactam es de 0,5 mg/l para Enterobacteriaceae y 1 mg/l para *Pseudomonas aeruginosa*. Para la situación más desfavorable (que fT>CMI y fT> C_T sean el 50% del intervalo de dosificación y C_T 1 mg/l), con la dosis estándar (2/0,5 g cada 8 h administrada en perfusión de 2 h), la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico o PTA es superior al 98% para CMI ≤ 8 mg/l.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftazidime/avibactam

ABSTRACT

Keywords:
Ceftazidime/avibactam
Pharmacokinetics
Pharmacodynamics

Ceftazidime and avibactam show linear pharmacokinetics. Both drugs bind only weakly to proteins and lack liver metabolism and mutual drug-drug interactions. Because ceftazidime/avibactam are excreted mainly by the kidney, the dosing regimen must be adjusted to renal function. Both molecules have an elimination half-life of around 2 hours (somewhat higher if they are infused in 2 hours) and their volume of distribution is approximately 20 litres. Pharmacokinetic studies have not shown significant differences due to sex, age (over 3 months) or race.

The percentage of time that the free drug concentration is above the MIC (%fT>MIC) is the parameter that best characterizes the pharmacodynamic profile of ceftazidime. For avibactam, the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index that most closely correlates with efficacy is the percentage of time that the free drug concentration is above the threshold concentration (C_T) (%fT> C_T), C_T being the concentration of avibactam below which betalactamasas are no longer effectively inhibited *in vivo* (0.5 mg/L for Enterobacteriaceae and 1 mg/L for *Pseudomonas aeruginosa*). For the most conservative target (50% fT>MIC for ceftazidime, and 50% fT> C_T and C_T of 1 mg/L for avibactam), with the standard dosing regimen (with a 2 hours infusion of 2/0.5 g every 8 hours), the probability of target attainment (PTA) is higher than 98% for MICs ≤ 8 mg/L.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andres.canutblasco@osakidetza.eus (A. Canut Blasco).

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de avibactam ha sido estudiada en 10 ensayos clínicos de fase I y 2 estudios de fase II¹. En la mayoría de ellos se ha evaluado también la PK de ceftazidima que, por otra parte, es bien conocida^{2,3}.

Tanto avibactam como ceftazidima presentan una PK lineal. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) se incrementan proporcionalmente al aumentar la dosis. Las C_{max} de avibactam y ceftazidima se alcanzan al final de la infusión y no se aprecian cambios relevantes por la administración de dosis repetidas de ambos fármacos, solos o en combinación, lo que demuestra ausencia de interacción entre ellos⁴.

Como ocurre con la mayor parte de los betalactámicos, el volumen de distribución de ambas moléculas coincide con el volumen del fluido extracelular (alrededor de 20 l). Ambos fármacos se eliminan mayoritariamente por vía renal. En el caso de avibactam, la mayor parte de la dosis (> 95%) se recupera en la orina en 12 h de forma inalterada, lo que indica que no sufre metabolismo⁵. Solo un 0,25% del avibactam se encuentra en las heces⁶. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de avibactam es de aproximadamente 2 h, muy similar a la de ceftazidima. Avibactam apenas se absorbe por vía oral y alcanza concentraciones en sangre de alrededor del 7% de las observadas tras la administración por vía intravenosa⁴. Ambas moléculas se unen escasamente a las proteínas plasmáticas⁷. En la tabla 1 se exponen los principales parámetros PK de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) cuando se administra en una perfusión de 2 h.

Recientemente se ha estudiado la PK de avibactam en 24 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. La $t_{1/2}$ se incrementó progresivamente al aumentar el grado de insuficiencia renal. Mientras que en los pacientes con función renal normal (grupo control), la $t_{1/2}$ fue de 1,8 h, en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fue de 4, 5,2 y 7,7 h, respectivamente, y se prolongó hasta valores de 22,8 h en los pacientes anúricos⁸. Del mismo modo, la exposición al fármaco (AUC) se incrementó 2,6, 3,8 y 7 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Por tanto, como ocurre con ceftazidima, es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal, tal como se especifica en la tabla 2. También se han llevado a cabo estudios PK en pacientes sanos mayores de 65 años y no se han observado cambios relevantes que justifiquen el ajuste de dosis⁹.

Muy recientemente se ha investigado la PK de CAZ/AVI en población pediátrica (mayores de 3 meses). Los parámetros PK obtenidos fueron similares a los de la población adulta¹⁰. Tampoco se han apreciado diferencias en la PK de CAZ/AVI en función del sexo⁹ ni de la raza^{11,12}.

Recientemente se ha estudiado la exposición pulmonar a CAZ/AVI mediante la determinación de sus concentraciones en el fluido del revestimiento epitelial (FRE) en individuos sanos tras la infusión de 2.000/500 mg y 3.000/1.000 mg. Las concentraciones en el FRE alcanzaron aproxi-

madamente el 25-30% de las concentraciones plasmáticas y fueron proporcionales a las dosis administradas. El perfil de eliminación observado fue paralelo al de las concentraciones plasmáticas, de manera que el AUC en el FRE alcanzó aproximadamente el 31-32% del AUC plasmática para ceftazidima y el 32-35% del AUC plasmática para avibactam¹³. Estos datos justifican la combinación de ceftazidima (2.000 mg) y avibactam (500 mg) en los ensayos clínicos de neumonía nosocomial.

La penetración de ceftazidima en el sistema nervioso central es baja, pero pueden alcanzarse valores terapéuticos suficientes cuando existe inflamación meníngea¹⁴. No se dispone de datos sobre la penetración de avibactam en el sistema nervioso central en humanos, pero se han documentado concentraciones del 38% de las plasmáticas en un modelo experimental de meningitis en conejos¹⁵.

Como parte de los ensayos clínicos de fase I se ha investigado el impacto ecológico en 13 voluntarios sanos tratados durante 7 días con la combinación CAZ/AVI. Las concentraciones de CAZ/AVI en las heces se incrementaron progresivamente a lo largo de los 7 días de tratamiento y eran detectables 2 días después de la finalización, pero no 1 semana después¹⁶. Globalmente, el número de aislados de *Escherichia coli* disminuyó de manera significativa durante el tratamiento con CAZ/AVI, mientras que crecía el número de aislados de enterococos. El número de colonias de la microbiota aeróbica, con la excepción de los enterococos, recuperó los valores normales a los 21 días. Por otra parte, los lactobacilos, las bifidobacterias y los clostridios disminuyeron de forma significativa. Se detectó *Clostridium difficile* toxigénico en 5 de los voluntarios, en su mayor parte de manera asintomática.

Interacciones

No se ha observado biotransformación de avibactam en microsomas hepáticos humanos, lo que indica ausencia de metabolismo dependiente del citocromo P450 (CYP450). Tampoco se han observado procesos de inhibición del CYP450 por parte de avibactam⁵. Por tanto, aunque no se ha estudiado específicamente la PK de avibactam en pacientes con hepatopatía, no es previsible que este modifique su PK⁵.

Avibactam es sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3, por lo que el probenecid inhibiría su recaptación⁵, de manera que no se recomienda su utilización simultánea⁵. CAZ/AVI debe combinarse con metronidazol para proporcionar una adecuada cobertura de anaerobios en las infecciones intraabdominales complicadas¹⁷. Por este motivo se ha estudiado la PK de CAZ/AVI administrado con y sin metronidazol, sin que se hayan observado cambios significativos en ninguno de los parámetros PK, lo que permite concluir ausencia de interacción con metronidazol¹⁸.

Farmacodinamia

La eficacia clínica de un antimicrobiano en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias que puedan expresar diferentes ni-

Tabla 1

Farmacocinética de ceftazidima (2.000 mg)/avibactam (500 mg) en el estado estacionario cuando se administra en una perfusión de 2 h⁷

	Ceftazidima	Avibactam
C_{max} (mg/l)	90,4	14,6
AUC (mg·h/l) ^a	291	38,2
$t_{1/2}$ (h)	2,76	2,71
V _{ss} (l)	17	22,2
Unión a proteínas (%)	21	8
Eliminación (% urinaria)	83	> 97

AUC: área bajo la curva de la concentración plasmática en el tiempo; C_{max} : concentración máxima; $t_{1/2}$: semivida plasmática; V_{ss}: volumen de distribución en el estado estacionario.

Tabla 2

Recomendaciones de ajuste de dosis de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) en la insuficiencia renal según índice de filtrado glomerular por insuficiencia renal⁶

ClCr (ml/min)	Dosis CAZ/AVI	Frecuencia	Tiempo de infusión
> 50	2/0,5 g	Cada 8 h	2 h
31-50	1/0,25 g	Cada 8 h	2 h
16-30	0,75/0,1875 g	Cada 12 h	2 h
6-15	0,75/0,1875 g	Cada 24 h	2 h
Enfermedad renal terminal (incluyendo hemodiálisis)*	0,75/0,1875 g	Cada 48 h	2 h

ClCr: aclaramiento de creatinina estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault. *Ceftazidima y avibactam se eliminan mediante diálisis; deben administrarse tras la finalización de la hemodiálisis.

veles de resistencia se relaciona con los índices PK/farmacodinámicos (PD)¹⁹. En el caso de los betalactámicos (antimicrobianos con actividad dependiente del tiempo), el índice PK/PD predictor de eficacia terapéutica es el tiempo durante el cual las concentraciones de antimicrobiano libre permanecen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (%fT>CMI), expresado como porcentaje del intervalo de dosificación. La relación entre este índice y la respuesta clínica al tratamiento permite definir la diana PD (“*pharmacodynamic target*”, PDT), que es el valor mínimo del índice PK/PD que se debe conseguir con el tratamiento antibiótico. El valor de la PDT está basado en estudios preclínicos con modelos in vitro y con modelos animales, y (si están disponibles) en estudios clínicos. La PDT ideal es el valor del índice PK/PD que asegura una elevada probabilidad de éxito terapéutico. En función de los parámetros PK y del régimen de dosificación, y para cada valor de CMI se puede calcular, mediante simulación de Montecarlo, la probabilidad de que se alcance la PDT. Esta probabilidad se conoce como PTA o probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico (“*probability of target attainment*”, PTA)²⁰.

Se consideran valores de PTA $\geq 90\%$ como indicativos de eficacia terapéutica. Tomando esta última referencia puede definirse el punto de corte PK/PD como el valor de CMI que permite alcanzar un valor de PTA $> 90\%$ con un determinado régimen de dosificación; ello implica que este punto de corte puede variar con las diferentes pautas posológicas y es independiente de la especie bacteriana considerada²¹.

Diana farmacodinámica de ceftazidima

Para Enterobacteriaceae, Andes y Craig demostraron, en un modelo de ratones neutropénicos con infección pulmonar, que el efecto bacteriostático se conseguía con valores del fT>CMI próximos al 30% y el efecto bactericida, cuantificado como la disminución de 2-3 log₁₀ de unidades formadoras de colonias, se alcanzó con valores del fT>CMI en torno al 50%²². Estos mismos autores demostraron que la PDT era la misma independientemente de la producción o no de betalactamasas de espectro extendido²³. Para *Pseudomonas aeruginosa*, en un modelo similar y en el muslo del animal, el efecto bacteriostático se consiguió con valores del fT>CMI en torno al 40%²⁴.

Los ensayos clínicos han confirmado estos resultados. La evolución clínica y microbiológica fue favorable en los pacientes con neumonía nosocomial en los que se consiguieron valores del fT>CMI del 50%^{25,26}. No obstante, de forma conservadora, se preconiza que en pacientes críticos se deben alcanzar mayores exposiciones cuando se utilizan cefalosporinas (como mínimo es deseable alcanzar valores del fT>CMI del 60%)²⁷. En la tabla 3 se recogen las PTA que se alcanzan con las pautas de dosificación más usuales, considerando diferentes PDT²⁸.

Tabla 3
Probabilidad (%) de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con ceftazidima para diferentes regímenes de dosificación en individuos sanos con función renal normal

	CMI (mg/l)					
fT>CMI $\geq 50\%$	0,5	1	2	4	8	16
1 g/8 h	100*	100*	100*	99*	68	2
2 g/8 h	100*	100*	100*	100*	98*	57
fT>CMI $\geq 60\%$						
1 g/8 h	100*	100*	99*	87	26	0
2 g/8 h	100*	100*	100*	99*	85	17
fT>CMI $\geq 70\%$						
1 g/8 h	100*	100*	94*	58	6	0
2 g/8 h	100*	100*	100*	94*	51	3

%fT: tiempo durante el cual las concentraciones de antimicrobiano libre permanecen por encima de la CMI; CMI: concentración mínima inhibitoria.

*PTA $\geq 90\%$.

Modificada de referencia 28.

Diana farmacodinámica de ceftazidima con avibactam en Enterobacteriaceae

La concentración mínima efectiva de avibactam por debajo de la cual no hay inhibición in vivo de betalactamasas se conoce como concentración crítica o umbral (C_r). Coleman et al²⁹ introdujeron un nuevo índice PD que tiene en cuenta esta concentración crítica. El índice PK/PD relacionado con la eficacia es, en este caso, el tiempo durante el cual la concentración libre de avibactam en sangre está por encima de la C_r, expresada como porcentaje del intervalo de dosificación, representada como %fT>C_r. En el caso de ceftazidima, el índice PK/PD (fT>CMI) depende del valor de la CMI que se obtiene a partir del antibiograma. Sin embargo, en el caso de avibactam, el valor de C_r debe ser calculado utilizando modelos in vitro o in vivo²⁹.

En los experimentos de Coleman et al²⁹, que utilizaban modelos de infección con cartuchos de fibras huecas (“*hollow fiber*”), se estudiaron 8 aislados de Enterobacteriaceae resistentes a ceftazidima (con valores de CMI ≥ 64 mg/l), valores de CMI de CAZ/AVI entre $\leq 0,125$ y 4 mg/l y con diferentes tipos de betalactamasas (AmpC, CTX-M-15, SHV-1, SHV-5, TEM-1, TEM-10, KPC-3). Se utilizaron infusiones continuas de ceftazidima (8 o 16 mg/l) en combinación con diferentes concentraciones de avibactam para simular perfiles PK en humanos con dosis única. Se observó supresión de crecimiento con todos los regímenes de avibactam estudiados y recrecimiento de las cepas entre las 12 y las 24 h. La concentración de avibactam medida a las 12 h se consideró como la C_r de avibactam necesaria para mantener la supresión del crecimiento bacteriano, y osciló entre 0,15-0,28 mg/l. Con otros experimentos similares se determinó la concentración de avibactam que se asociaba con recrecimiento en presencia de ceftazidima a concentraciones similares a las que se alcanzan en humanos tras la administración de 1 o 2 g cada 8 h. Se utilizaron infusiones continuas de avibactam en el intervalo 4,5-24 h. La supresión del recrecimiento entre 12-24 h se obtuvo con 2 g de ceftazidima cada 8 h e infusiones continuas de avibactam que proporcionaban concentraciones de 0,25-0,5 mg/l durante 4,5 h (aproximadamente la mitad del intervalo de dosificación que se preconiza). Sobre la base de estos datos se concluyó que la concentración de avibactam en la mitad del intervalo de dosificación de 8 h debería ser de 0,25-0,5 mg/l para suprimir el recrecimiento bacteriano ($\approx 50\%$ fT>C_r de 0,25-0,5 mg/l). Es decir, que una C_r de 0,5 mg/l de avibactam es suficiente para estimar la PTA de CAZ/AVI frente a Enterobacteriaceae.

Diana farmacodinámica de ceftazidima con avibactam en Pseudomonas aeruginosa

Berkhout et al³⁰ llevaron a cabo una serie de experimentos con CAZ/AVI en modelos de ratones neutropénicos con infección del muslo (inoculación intramuscular) e infección pulmonar (instilación intranasal) para obtener la PDT de avibactam frente a *P. aeruginosa*. Utilizaron 7 aislados clínicos resistentes a ceftazidima bien caracterizados, con valores de CMI de entre 32-128 mg/l y CMI de CAZ/AVI de entre 2-16 mg/l. Los estudios de fraccionamiento de dosis de avibactam en ambos modelos indicaron que el efecto de avibactam se correlacionaba bien con valores del %fT>C_r, con C_r de 1 mg/l. Además, la adición de avibactam aumentó el efecto de la ceftazidima y fue más prolongado a dosis más frecuentes (disminuía cuando la frecuencia de dosis también lo hacía). El modelo de infección en el muslo, más exigente que el de infección pulmonar, requirió valores de fT>C_r de hasta el 62,5%, con C_r de 1 mg/l, para conseguir un efecto bacteriostático. En estos experimentos, la media de los valores de fT>CMI de CAZ/AVI (medidos in vitro en presencia de avibactam a concentración constante de 4 mg/l) fue del 52% (rango: 34,6-77,5%, desviación estándar: 18,7). Dada la similitud de las magnitudes de la PDT de ceftazidima (%fT>CMI) y de la de avibactam (%fT>C_r), ambas en torno al 50%, parece razonable asumir que las concentraciones del inhibidor deben exceder la C_r durante al menos la mitad del intervalo de dosificación.

Tabla 4
Probabilidad (%) de alcanzar el objetivo farmacodinámico (PTA) con ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) en pacientes con infección intraabdominal complicada y función renal normal, con una dosificación de 2 g de ceftazidima con 500 mg de avibactam/8 h en infusión de 2 h¹

CMI (mg/l) CAZ/AVI	PDT			
	40% fT>CMI; 40% fT>C _T (C _T = 0,5 mg/l)	50% fT>CMI; 50% fT>C _T (C _T = 0,5 mg/l)	40% fT>CMI; 40% fT>C _T (C _T = 1 mg/l)	50% fT>CMI; 50% fT>C _T (C _T = 1 mg/l)
2	100*	100*	100*	99*
4	100*	100*	100*	99*
8	100*	98*	100*	98*
16	75	51	75	51
32	5	1	5	1

fT: tiempo durante el cual las concentraciones de antimicrobiano libre permanecen por encima de la CMI; CMI: concentración mínima inhibitoria.

*PTA ≥ 90%.

También se han hecho análisis PK/PD a partir de los ensayos clínicos en fase II en pacientes con infecciones complicadas de origen intraabdominal (IIAc) y urinario (ITUc). En estos estudios, mediante simulación de Montecarlo, se ha evaluado la probabilidad de alcanzar la PDT para ambas moléculas. Debido a que en los pacientes con IIAc se obtuvieron menores exposiciones que en los individuos sanos y los pacientes con ITUc, los parámetros demográficos (peso) y PK (aclaramiento de creatinina) utilizados fueron los obtenidos en los pacientes con IIAc. Las PDT de los estudios no clínicos (modelos in vitro y modelos in vivo en animales) se usaron en simulaciones para evaluar la PTA. Se calcularon los valores de PTA para diferentes CMI y diferentes PDT¹, y la situación más conservadora fue para un valor de %fT>CMI de CAZ/AVI del 50% para ceftazidima y un valor de %fT>C_T del 50%, con C_T de 1 mg/l, en el caso de avibactam. Tal y como se puede observar en la tabla 4, para un régimen de dosificación de CAZ/AVI de 2/0,5 g administrados cada 8 h como infusión intravenosa de 2 h de duración, el punto de corte PK/PD es 8 mg/l.

Conflicto de intereses

L.C.R. ha recibido honorarios de AstraZeneca por asesoría y formación.

A.C.B. declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ceftazidima-avibactam for injection for Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection (used in combination with metronidazole), Complicated Urinary Tract Infection including Acute Pyelonephritis, and Limited Use Indication: Aerobic Gram-negative Infections with Limited Treatment Options NDA 206494 Briefing Document Anti-Infective Drugs Advisory Committee 05 December 2014. pages:1-133. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM425459.pdf>
- Harding SM, Ayrton J, Thornton JE, Munro AJ, Hogg MI. Pharmacokinetics of ceftazidime in normal subjects. *J Antimicrob Chemother.* 1981;8 (Suppl B):261.
- Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1985;29:105-61.
- Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers: results of two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Drug Investig.* 2015;35:307-17.
- Vishwanathan K, Mair S, Gupta A, Atherton J, Clarkson-Jones J, Edeki T, et al. Assessment of the mass balance recovery and metabolite profile of avibactam in humans and in vitro drug-drug interaction potential. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:932-42.
- Ficha técnica de ceftazidima/avibactam. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf
- Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β-Lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy.* 2015;35:755-70.
- Merdjan H, Tarral A, Das S, Li J. Phase 1 study assessing the pharmacokinetic profile and safety of avibactam in patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2016;doi: 10.1002/jcph.793. [Epub ahead of print].
- Tarral A, Merdjan H. Effect of age and sex on the pharmacokinetics and safety of avibactam in healthy volunteers. *CLITHE.* 2015;37:877-86.
- Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6252-9.
- Li J, Learoyd M, Qiu F, Zhu L, Edeki T. A randomized, phase I study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in healthy chinese subjects. *Clin Drug Investig.* 2016;36:119-26.
- Tominaga N, Edeki T, Li J, Learoyd M, Bouw MR, Das S. Phase I study assessing the safety, tolerability, and pharmacokinetics of avibactam and ceftazidime-avibactam in healthy Japanese volunteers. *J Infect Chemother.* 2015;21:551-8.
- Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2862-9.
- Blumer JL, Aronoff SC, Myers CM, O'Brien CA, Klinger JD, Reed MD. Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of ceftazidime in children with meningitis. *Dev Pharmacol Ther.* 1985;8:219-31.
- Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky J. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014;9:13-25.
- Rashid MU, Rosenborg S, Panagiotidis G, Löfdal KS, Weintraub A, Nord CE. Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:60-5.
- Chahine EB, Sourial M, Ortiz R. Ceftazidime/avibactam: a new antibiotic for Gram-Negative infections. *Consult Pharm.* 2015;30:695-705.
- Das S, Li J, Armstrong J, Learoyd M, Edeki T. Randomized pharmacokinetic and drug-drug interaction studies of ceftazidime, avibactam, and metronidazole in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3:e00172.
- Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:48-57.
- Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:227-31.
- Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E37-45.
- Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:261-8.
- Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 (Suppl 6):10-7.
- Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;17:479-501.
- Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:900-6.
- MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1359-64.
- Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79:441-7.
- Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamics models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:621-8.
- Coleman K, Levasseur P, Girard AM, Boronovoi M, Miossec C, Merdjan H, et al. Activities of ceftazidime and avibactam against beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a hollow-fiber pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3366-72.
- Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Schuck VJ. Pharmacodynamics of ceftazidime and avibactam in neutropenic mice with thigh or lung infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:368-75.