

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftazidima Kabi 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 2000 mg de ceftazidima (en forma de ceftazidima pentahidrato).

Excipiente(s): carbonato de sodio para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene 4,6 mmol (104 mg) de sodio por cada 2000 mg de ceftazidima.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo de color blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ceftazidima está indicada para el tratamiento de las infecciones que se enumeran a continuación en adultos y niños incluyendo neonatos (desde el nacimiento).

- Neumonía nosocomial
- Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística
- Meningitis bacteriana
- Otitis media supurativa crónica
- Otitis externa maligna
- Infecciones de tracto urinario complicadas
- Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas
- Infecciones intra-abdominales complicadas
- Infecciones de los huesos y de las articulaciones
- Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua).

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Ceftazidima puede usarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que es debida a una infección bacteriana.

Ceftazidima puede usarse en la profilaxis perioperatoria de infecciones del tracto urinario en pacientes sometidos a resección transuretral de la próstata (RTUP).

La selección de ceftazidima debe tener en cuenta su espectro antibacteriano, que está principalmente restringido a bacterias aerobias Gram-negativas (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ceftazidima debe ser co-administrado con otros agentes antibacterianos cuando el posible espectro de acción de la bacteria causante no entre dentro de su rango de actividad.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1: Adultos y niños ≥ 40 kg

| <i>Administración intermitente</i> | |
|--|---|
| Infección | Dosis a administrar |
| Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística | 100 a 150 mg/kg/día cada 8 h, máximo 9 g al día ¹ |
| Neutropenia febril | 2 g cada 8 h |
| Neumonía nosocomial | |
| Meningitis bacteriana | |
| Bacteriemia* | |
| Infecciones de los huesos y de las articulaciones | 1-2 g cada 8 h |
| Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas | |
| Infecciones intra-abdominales complicadas | |
| Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC | |
| Infecciones del tracto urinario complicadas | 1-2 g cada 8 h o 12 h |
| Profilaxis perioperatoria para resección transuretral de próstata | 1 g en la inducción a la anestesia, y una segunda dosis al retirar el catéter |
| Otitis media supurativa crónica | 1-2 g cada 8 h |
| Otitis externa maligna | |
| <i>Perfusión continua</i> | |
| Infección | Dosis a administrar |
| Neutropenia febril | Dosis de carga de 2 g seguida de una perfusión continua de 4 g a 6 g cada 24 h ¹ |
| Neumonía nosocomial | |
| Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística | |
| Meningitis bacteriana | |
| Bacteriemia* | |
| Infecciones de los huesos y articulaciones | |
| Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas | |
| Infecciones intra-abdominales complicadas | |
| Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con CAPD | |
| ¹ En adultos con función renal normal se han usado 9 g/día sin reacciones adversas. | |
| * Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en la sección 4.1. | |

Tabla 2: Niños < 40 kg

| Lactantes > 2 meses y niños < 40 kg | Infección | Dosis normal |
|--|---|---|
| <i>Administración intermitente</i> | | |
| | Infecciones del tracto urinario complicadas | 100-150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día |
| | Otitis media supurativa crónica | |
| | Otitis externa maligna | |

| | | |
|---|---|--|
| | Niños neutropénicos | 150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día |
| | Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística | |
| | Meningitis bacteriana | |
| | Bacteriemia* | |
| | Infecciones de los huesos y de las articulaciones | 100-150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día |
| | Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas | |
| | Infecciones intra-abdominales complicadas | |
| | Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC | |
| <i>Perfusión continua</i> | | |
| | Neutropenia febril | Dosis de carga de 60-100 mg/kg seguida de perfusión continua 100-200 mg/kg/día, máximo 6 g/día |
| | Neumonía nosocomial | |
| | Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística | |
| | Meningitis bacteriana | |
| | Bacteriemia* | |
| | Infecciones de los huesos y articulaciones | |
| | Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas | |
| | Infecciones intraabdominales complicadas | |
| | Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC | |
| Neonatos y lactantes ≤ 2 meses | Infección | Dosis normal |
| <i>Administración intermitente</i> | | |
| | Mayoría de infecciones | 25-60 mg/kg/día divididos en dos dosis ¹ |
| <p>¹ En neonatos y lactantes de ≤ 2 meses, la semivida sérica de ceftazidima puede ser de tres a cuatro veces la de adultos.</p> <p>* Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en la sección 4.1.</p> | | |

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ceftazidima administrada como perfusión continua en neonatos y lactantes de ≤ 2 meses.

Pacientes de edad avanzada

A la vista de la reducción del aclaramiento de ceftazidima en relación con la edad, en pacientes de edad avanzada, la dosis diaria normalmente no debe exceder de 3 g en los mayores de 80 años de edad.

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en caso de una alteración de la función hepática leve o moderada. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

Ceftazidima se excreta inalterada por vía renal. Por tanto, se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Se debe administrar una dosis de carga inicial de 1 g. Las dosis de mantenimiento se deben basar en el aclaramiento de creatinina:

Tabla 3: Dosis de mantenimiento recomendadas de ceftazidima en insuficiencia renal – perfusión intermitente

Adultos y niños ≥ 40 kg

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Dosis unitaria recomendada (g) | Frecuencia de dosis (horas) |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 1 | 12 |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 1 | 24 |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 0,5 | 24 |
| <5 | >500 (>5,6) | 0,5 | 48 |

En pacientes con infecciones graves la dosis unitaria se debe aumentar un 50% o aumentar la frecuencia de dosis.

En niños el aclaramiento de creatinina se debe ajustar por área de superficie corporal o por masa corporal magra.

Niños < 40 kg

| Aclaramiento de creatinina (ml/min)** | Creatinina sérica aprox.* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Dosis individual recomendada mg/kg peso corporal | Frecuencia de dosis (horas) |
|---------------------------------------|---|--|-----------------------------|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 25 | 12 |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 25 | 24 |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 12,5 | 24 |
| <5 | >500 (>5,6) | 12,5 | 48 |

* Los valores de creatinina sérica son valores orientativos que pueden no indicar exactamente el mismo grado de reducción para todos los pacientes con la función renal alterada.
 ** Estimada en base a la superficie corporal, o medida

Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Tabla 4: Dosis de mantenimiento recomendadas de ceftazidima en insuficiencia renal – perfusión continua

Adultos y niños ≥ 40 kg

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Frecuencia de dosis (horas) |
|-------------------------------------|--|--|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g - 3 g /24 horas |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g /24 horas |
| ≤ 15 | >350 (>4,0) | No evaluada |

Se recomienda precaución en la selección de la dosis. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Niños < 40 kg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ceftazidima Kabi administrado en perfusión continua en niños de menos de 40 kg con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Si se utiliza la perfusión continua en niños con insuficiencia renal, el aclaramiento de creatinina debe ajustarse al área de superficie corporal o a la masa corporal magra.

Hemodiálisis:

La semivida sérica durante la hemodiálisis tiene un rango de 3 a 5 h.

Tras cada periodo de hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de ceftazidima recomendada en la tabla inferior debe repetirse.

Diálisis peritoneal

Ceftazidima se puede usar en diálisis peritoneal y diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).

Además del uso intravenoso, ceftazidima se puede incorporar al fluido de diálisis (normalmente de 125 mg a 250 mg por cada 2 litros de solución de diálisis).

Para pacientes con fallo renal con hemodiálisis arterio-venosa continua o hemofiltración de alto flujo en unidades de cuidados intensivos: 1 g diario como dosis única o en dosis divididas. Para hemofiltración de bajo flujo, seguir la recomendación de dosis para insuficiencia renal.

Para pacientes con hemofiltración veno-venosa y hemodiálisis veno-venosa, seguir las recomendaciones de dosis de las siguientes tablas.

Tabla 5: Guías de dosis para hemofiltración veno-venosa continua

| Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min) | Dosis de mantenimiento (mg) para una tasa de ultrafiltración (ml/min) de ¹ : | | | |
|---|---|------|------|-----|
| | 5 | 16,7 | 33,3 | 50 |
| 0 | 250 | 250 | 500 | 500 |
| 5 | 250 | 250 | 500 | 500 |
| 10 | 250 | 500 | 500 | 750 |
| 15 | 250 | 500 | 500 | 750 |
| 20 | 500 | 500 | 500 | 750 |

¹ La dosis de mantenimiento se debe administrar cada 12 h.

Tabla 6: Guías de dosis para hemodiálisis veno-venosa continua

| Función renal residual (Aclaramiento de creatinina en ml/min) | Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una tasa de flujo de ¹ : | | | | | |
|--|--|-----|-----|-------------------------------|-----|------|
| | 1,0 litros/h | | | 2,0 litros/h | | |
| | Tasa de ultrafiltración (l/h) | | | Tasa de ultrafiltración (l/h) | | |
| 0 | 0,5 | 1,0 | 2,0 | 0,5 | 1,0 | 2,0 |
| 5 | | | | | | |
| 10 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 750 |
| 15 | 500 | 500 | 750 | 500 | 500 | 750 |
| 20 | 500 | 500 | 750 | 500 | 750 | 1000 |

| | | | | | | |
|--|-----|-----|------|-----|-----|------|
| | 500 | 750 | 750 | 750 | 750 | 1000 |
| | 750 | 750 | 1000 | 750 | 750 | 1000 |

¹La dosis de mantenimiento se debe administrar cada 12 h.

Forma de administración

Ceftazidima Kabi se debe administrar por inyección intravenosa o perfusión, o por inyección intramuscular profunda. Los lugares recomendados para la inyección intramuscular son el cuadrante externo superior del *gluteus maximus* o la parte lateral del muslo. Las soluciones de ceftazidima se pueden administrar directamente en una vena o bien introducirse en los sistemas de administración parenteral si el paciente está recibiendo fluidos por vía parenteral.

La vía de administración estándar recomendada es la inyección intravenosa intermitente o la perfusión intravenosa continua. La administración intramuscular sólo se debe considerar cuando no sea posible la vía intravenosa o sea menos apropiada para el paciente.

La dosis depende de la gravedad, sensibilidad, lugar y tipo de infección y de la edad y función renal del paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, a cualquier otra cefalosporina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave y algunas veces mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir el tratamiento con ceftazidima inmediatamente e instaurar las medidas de emergencia adecuadas.

Antes del comienzo del tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Espectro de actividad antibacteriana

Ceftazidima posee un espectro de actividad antibacteriana limitado. No es adecuado utilizarlo como agente único para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a no ser que esté documentado que el patógeno sea sensible o haya altas sospechas de que los patógenos más probables se puedan tratar con ceftazidima. Esto se aplica en concreto cuando se valora el tratamiento de pacientes con bacteriemia y en el tratamiento de la meningitis bacteriana, infecciones de la piel y tejidos blandos e infecciones de huesos y articulaciones. Además, ceftazidima es susceptible a la hidrólisis por varias de las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre la prevalencia de organismos productores de BLEEs al seleccionar ceftazidima para el tratamiento.

Infecciones asociadas al agente antimicrobiano

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima, se ha notificado colitis y colitis pseudomembranosa, y su gravedad puede ir de moderada a suponer una amenaza para la vida. Por tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o como consecuencia de la administración de ceftazidima (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con

ceftazidima y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Función renal/insuficiencia renal

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida) pueden perjudicar la función renal.

Ceftazidima se elimina por vía renal, por tanto la dosis se debe reducir en base al grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitorizados en relación a la seguridad y eficacia. Se han notificado secuelas neurológicas de forma ocasional cuando la dosis no ha sido reducida en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.8).

El uso prolongado puede causar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles (ej. enterococos, hongos) lo que puede requerir interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas. Es esencial la evaluación periódica de la situación del paciente.

Interferencias con pruebas de laboratorio

Ceftazidima no interfiere con los tests enzimáticos para medir la glucosa en orina, pero pueden aparecer ligeras interferencias (falsos-positivos) con métodos reductores de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Se ha detectado test de Coombs positivo asociado al uso de ceftazidima en un 5% de los pacientes, por lo que puede haber interferencia en las pruebas de compatibilidad sanguínea.

Información importante sobre uno de los componentes de Ceftazidima Kabi:

Este medicamento contiene 104 mg de sodio por vial, equivalente al 5,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacción con probenecid y furosemida.

El uso concomitante de altas dosis con medicamentos nefrotóxicos puede perjudicar la función renal (ver sección 4.4).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho, pero si se propone la administración de ceftazidima con cloranfenicol, se debe tener en cuenta la posibilidad de antagonismo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Ceftazidima Kabi sólo debe emplearse en mujeres embarazadas cuando el beneficio supere el riesgo.

Lactancia

Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades pero a dosis terapéuticas de ceftazidima no se prevén efectos en el lactante. Ceftazidima se puede usar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se pueden producir efectos adversos (por ejemplo mareos) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, erupción maculopapular o urticarrial, dolor y / o inflamación después de la inyección intramuscular y Test de Coombs positivo.

Para determinar la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se han utilizado datos de ensayos clínicos patrocinados y no patrocinados. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y refiriéndose más a una tasa de notificación que a una frecuencia real. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Para clasificar la frecuencia se ha utilizado la siguiente convención:

Muy frecuentes: $(\geq 1/10)$
 Frecuentes: $(\geq 1/100$ a $< 1/10)$
 Poco frecuentes: $(\geq 1/1000$ a $< 1/100)$
 Raras: $(\geq 1/10000$ a $< 1/1000)$
 Muy raras: $(< 1/10000)$
 Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

| Clasificación órgano-sistema | Frecuentes | Poco frecuentes | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|--|---|------------------|---|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | Candidiasis (incluyendo vaginitis y candidiasis oral) | | |
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | Eosinofilia, trombocitosis | Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia | | Linfocitosis Anemia hemolítica Agranulocitosis |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | | | Anafilaxis (incluyendo broncoespasmo y/o hipotensión) (ver sección 4.4) |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | | Cefalea, mareos | | Secuelas neurológicas ¹ Parestesia |
| <u>Trastornos vasculares</u> | Flebitis o tromboflebitis con administración intravenosa | | | |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | Diarrea | Colitis y diarrea asociada a antibióticos ² (ver sección 4.4) Dolor abdominal Náuseas Vómitos | | Mal sabor de boca |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u> | Aumento transitorio en una o más | | | Ictericia |

| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| | enzimas hepáticas ³ | | | |
| <u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u> | Erupción urticarial o maculopapular | Prurito | | Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Síndrome DRESS ⁵ |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | | Aumento transitorio de la urea en sangre, nitrógeno ureico en sangre y/o creatinina sérica | Nefritis intersticial Fallo renal agudo | |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u> | Dolor y/o inflamación tras la inyección intramuscular | Fiebre | | |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | Test de Coombs positivo ⁴ . | | | |

¹ Se han notificado casos de secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, convulsiones, encefalopatía y coma en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis de ceftazidima no se ha reducido de forma adecuada.

² La diarrea y la colitis pueden estar asociadas a *Clostridium difficile* y pueden presentarse como colitis pseudomembranosa.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasa alcalina.

⁴ En un 5% de los pacientes se desarrolla un test de Coombs positivo que puede interferir con las pruebas de compatibilidad sanguínea.

⁵ Se han notificado casos de DRESS asociados al uso de ceftazidima.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma.

Los síntomas de sobredosis pueden aparecer si no se reduce adecuadamente la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los niveles séricos de ceftazidima se pueden reducir por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico. Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD02.

Mecanismo de acción

Ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular por unión a las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs). Esto provoca una interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), lo que conduce a muerte y lisis de la célula bacteriana.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de dosis en el que la concentración de medicamento libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima para las especies diana individuales (es decir %T>CMI).

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana a ceftazidima se puede deber a uno o más de los siguientes mecanismos:

- hidrólisis por beta-lactamasas. Ceftazidima se puede hidrolizar de manera eficiente por beta-lactamasas de amplio espectro (BLEEs), incluyendo la familia SHV de BLEEs, y enzimas AmpC que se pueden inducir o deprimir de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias Gram-negativas.
- Reducción de la afinidad de las proteínas de unión a las penicilinas por la ceftazidima.
- impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de ceftazidima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos gram-negativos.
- bombas de expulsión bacterianas.

Puntos de corte

Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

| Microorganismo | Puntos de corte (mg/l) | | |
|--|------------------------|-----|-----|
| | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | ≤ 1 | 2-4 | > 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤ 8 ¹ | - | > 8 |
| <i>Puntos de corte no relacionados con especies específicas</i> ² | ≤4 | 8 | > 8 |

S=sensible, I=intermedio, R=resistente.

¹Los puntos de corte referidos a la terapia de dosis alta (2 g x 3).

²Los puntos de corte de las especies no relacionadas se determinan principalmente en base a los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de determinadas especies. Son para uso sólo para especies no mencionadas en la tabla ni en las notas.

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad de ceftazidima en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

| <u>Especies frecuentemente sensibles</u> |
|---|
| <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> |

| |
|--|
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (otros) <i>Providencia spp.</i></p> |
| <p><u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u></p> |
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>^{1*} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (otros) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i></p> |
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Staphylococcus aureus</i>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>²</p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium spp.</i></p> |
| <p><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></p> |
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> <u>Enterococos incluyendo <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i></u> <u><i>Listeria spp.</i></u></p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <u><i>Clostridium difficile</i></u></p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> <u><i>Bacteroides spp.</i> (muchas cepas de <i>Bacteroides fragilis</i> son resistentes).</u></p> |
| <p>Otros: <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i></p> |

¹*S. aureus* que sean sensibles a meticilina se considera que tienen una baja sensibilidad inherente a ceftazidima. Todos los *S. aureus* resistentes a meticilina son resistentes a ceftazidima.

²*S. pneumoniae* que demuestran tener sensibilidad intermedia o que son resistentes a penicilina se puede esperar que demuestran al menos sensibilidad reducida a ceftazidima.

*Se han observado altas tasas de resistencia en una o más áreas/países/regiones en la UE.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles de picos plasmáticos de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección por bolo intravenoso de 500 mg, 1 g ó 2 g, los niveles plasmáticos son 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. La cinética de ceftazidima es lineal en el rango de dosis de 0,5 a 2 g tras la administración intravenosa o intramuscular.

Distribución

La unión de ceftazidima a proteínas séricas es baja, en torno a un 10%. Se pueden alcanzar concentraciones por encima de la CMI para patógenos comunes en tejidos como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso y fluidos sinovial, pleural y peritoneal. Ceftazidima atraviesa la barrera placentaria con facilidad y se excreta en la leche materna. La penetración a través de barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que da lugar a unos bajos niveles de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. Sin embargo, se obtienen concentraciones de 4 a 20 mg/l o más en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

Metabolismo o Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza.

Eliminación

Tras la administración parenteral los niveles plasmáticos decrecen con una semi-vida de unas 2 h. Ceftazidima se excreta inalterada en orina por filtración glomerular; aproximadamente un 80-90% de la dosis se recupera en orina en 24 h. Menos de un 1% se excreta a través de la bilis.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de ceftazidima disminuye en pacientes con insuficiencia renal y se debe reducir la dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La presencia de disfunción hepática leve a moderada no tuvo efecto en la farmacocinética de la ceftazidima en individuos a los que se administraron 2 g vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la función renal no estuviese afectada (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento reducido observado en pacientes de edad avanzada fue debido principalmente a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal de ceftazidima. La semi-vida de eliminación osciló entre de 3,5 a 4 horas tras una dosis única o dosis de 2 g, dos veces al día durante 7 días en inyecciones por vía IV en pacientes de 80 años o más.

Población pediátrica

La semivida de ceftazidima se prolonga en recién nacidos pre-término y a término de 4,5 a 7,5 horas tras dosis de 25 a 30 mg/kg. Sin embargo, a la edad de 2 meses la semivida está dentro del rango de adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato de sodio.

6.2. Incompatibilidades

Ceftazidima no se debe mezclar con soluciones de pH superior a 7,5 por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio solución inyectable. No se deben mezclar ceftazidima y aminoglucósidos en la solución inyectable por riesgo de precipitación.

Las cánulas y catéteres para uso intravenoso se deben enjuagar con solución fisiológica salina entre administraciones de ceftazidima y vancomicina para evitar precipitación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección las secciones 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Solución reconstituida: se ha demostrado la estabilidad en uso física y química hasta 6 h a 25°C y 12 h a 5°C tras la reconstitución del producto con agua para preparaciones inyectables, solución de lidocaína al 1%, solución de cloruro de sodio al 0,9%, ringer lactato y solución de glucosa al 10%. Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe usar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza: Frascos de vidrio incoloro tipo II cerrados con tapones de goma tipo I cubiertos con cápsulas de aluminio y cápsulas de plástico flip off.

Contenidos: Cada envase contiene:

1 frasco x 50 ml

10 frascos x 50 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Uso intravenoso - inyección

Para administración intravenosa intermitente, la ceftazidima se debe reconstituir con Agua para inyección (ver tabla a continuación). La solución se debe inyectar despacio directamente en una vena durante un periodo de hasta 5 minutos o administrar a través de una vía de un equipo de administración.

Uso intravenoso – perfusión (ver sección 4.2):

Para perfusión intravenosa, el contenido del frasco para perfusión de 2 g se debe reconstituir con 10 ml de agua para inyección (para bolo) y 50 ml de agua para inyección (perfusión intravenosa) o uno de los líquidos intravenosos compatibles. Administrar por perfusión intravenosa durante 15 – 30 minutos. La perfusión intravenosa intermitente con un equipo de administración en Y se puede realizar con soluciones compatibles. Sin embargo, durante la perfusión de una solución con ceftazidima, es deseable interrumpir la otra solución.

Todos los tamaños de viales de Ceftazidima Kabi se suministran a presión reducida. A medida que el producto se disuelve, se libera dióxido de carbono y se desarrolla presión positiva. Se deben ignorar las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución

Ver la tabla para los volúmenes de adición y concentraciones de solución que pueden ser útiles cuando se necesitan dosis fraccionadas.

| Tamaño del frasco | | Cantidad de diluyente a añadir (ml) | Concentración aproximada (mg/ml) |
|--|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 2 g polvo para solución inyectable o perfusión | | | |
| 2 g | Bolo intravenoso | 10 ml | 170 |
| | Perfusión intravenosa | 50 ml* | 40 |

* Nota: la adición se debe realizar en 2 etapas.

Líquidos intravenosos compatibles:

A concentraciones de ceftazidima entre 40 mg/ml y 170 mg/ml Ceftazidima Kabi polvo para inyección se puede mezclar con las soluciones para perfusión habitualmente utilizadas:

- cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución (solución salina fisiológica),
- Solución Ringer Lactato
- Solución de Glucosa 100 mg/ml (10%)

Cuando se reconstituye para uso intramuscular, Ceftazidima Kabi polvo para inyección se puede diluir con solución de lidocaína 10 mg/ml (1%).

Cuando se disuelve ceftazidima, se libera dióxido de carbono y se crea una presión positiva.

Para un uso fácil, se deben seguir las técnicas recomendadas de reconstitución descritas a continuación.

Instrucciones para reconstitución:

Preparación de soluciones para perfusión iv de ceftazidima inyectable en presentación estándar en frasco (mini-bolsa o sistema de infusión tipo bureta):

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del frasco e inyectar 10 ml de diluyente.
2. Quitar la aguja y agitar el frasco hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del frasco para liberar la presión interna.
4. Transferir la solución reconstituida al vehículo final de distribución (ej. mini-bolsa o set tipo bureta) hasta llegar a un volumen total de al menos 50 ml y administrar por perfusión intravenosa durante 15 a 30 min.

NOTA: Para preservar la esterilidad del producto es importante no insertar la aguja liberadora de gas a través de la obertura del frasco antes de que el producto se haya disuelto.

La disolución se debe realizar bajo condiciones asépticas.

Para un único uso.

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

Se deben utilizar solamente soluciones transparentes y prácticamente libres de partículas.

Libre de endotoxinas bacterianas.

Las soluciones varían de entre amarillo pálido a ambar dependiendo de la concentración, el disolvente, las condiciones de conservación utilizadas. Dentro de las recomendaciones indicadas, la potencia del producto por las variaciones de color no se ve afectada de forma adversa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España, S.A.U.

C/ Marina, 16-18

08005 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72674

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8-06-2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>