

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 g de ceftazidima (en forma de pentahidrato) con carbonato de sodio (118 mg por gramo de ceftazidima).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 104 mg (4,6 mmol) de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo estéril cristalino de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ceftazidima Qilu está indicada en el tratamiento de las infecciones que se enumeran a continuación en adultos y niños, lo que incluye a neonatos (desde el nacimiento).

- Neumonía nosocomial
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística
- Meningitis bacteriana
- Otitis media supurativa crónica
- Otitis externa maligna
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos.
- Infecciones intrabdominales complicadas
- Infecciones óseas y articulares
- Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria continua)

Tratamiento de pacientes que padezcan una bacteriemia que se produzca simultáneamente o de la que se tenga la sospecha de que está relacionada con alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

Ceftazidima puede usarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos que padezcan una fiebre de la que se tenga la sospecha de que se debe a una infección bacteriana.

Ceftazidima puede usar en la profilaxis perioperatoria de infecciones urinarias en pacientes sometidos a una 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).

La ceftazidima se debe administrar conjuntamente con otros agentes antibacterianos, siempre que el posible espectro de acción de la bacteria causante no se encuentre 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 de ≥ 40 kg

Administración intermitente	
Infección	Dosis que se debe administrar
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	100-150 mg/kg/día cada 8 h, con un máximo de 9 g al día ¹
Neutropenia febril	2 g cada 8 h
Neumonía nosocomial	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones óseas y articulares	1-2 g cada 8 h
Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas	
Infecciones intrabdominales complicadas	
Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes con DPAC	
Infecciones urinarias complicadas	1-2 g cada 8 h o 12 h
Profilaxis perioperatoria de la resección transuretral de próstata (RTUP)	1 g en la inducción de la anestesia y una segunda dosis al retirar el catéter
Otitis media supurativa crónica	1-2 g cada 8 h
Otitis externa maligna	
Perfusión continua	
Infección	Dosis que se debe administrar
Neutropenia febril	Dosis de carga de 2 g, seguida de una perfusión continua de 4-6 g cada 24 h ¹
Neumonía nosocomial	
Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones óseas y articulares	
Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas	
Infecciones intrabdominales complicadas	
Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes con DPAC	

¹ En adultos con una actividad renal normal se han empleado 9 g/día sin efectos adversos.
* Cuando se asocia o se sospecha la asociación a alguna de las infecciones enumeradas en la sección 4.1.

Tabla 2. Niños de <40 kg

Lactantes de > de 2 meses y niños de <40 kg	Infección	Dosis normal
Administración intermitente		
	Infecciones urinarias complicadas	100-150 mg/kg/día en tres dosis divididas, con un máximo de 6 g/día
	Otitis media supurativa crónica	
	Otitis externa maligna	
	Niños neutropénicos	150 mg/kg/día en tres dosis divididas, con un máximo de 6 g/día
	Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	
	Bacteriemia*	
	Infecciones óseas y articulares	100-150 mg/kg/día en tres dosis divididas, con un máximo de 6 g/día
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas	
	Infecciones intrabdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes con DPAC	
Perfusión continua		
	Neutropenia febril	Dosis de carga de 60-100 mg/kg, seguida de una perfusión continua de 100-200 mg/kg/día, con un máximo de 6 g/día.
	Neumonía nosocomial	
	Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	
	Bacteriemia*	
	Infecciones óseas y articulares	
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas	
	Infecciones intrabdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes con DPAC	

Neonatos y lactantes de ≤ 2 meses	Infección	Dosis normal
<i>Administración intermitente</i>		
	Mayoría de infecciones	25-60 mg/kg/día divididos en dos dosis ¹
¹ En neonatos y lactantes de ≤ 2 meses de edad, la semivida sérica de la ceftazidima puede ser de tres a cuatro veces la de los adultos. * Cuando se asocia o se sospecha la asociación a alguna de las infecciones enumeradas en la sección 4.1.		

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Dada la reducción del aclaramiento de ceftazidima relacionada con la edad en los pacientes de edad avanzada, la dosis diaria no debe sobrepasar por lo normal los 3 g en los mayores de 80 años de edad.

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican que exista una necesidad de ajustar la dosis en el caso de una insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave (ver también la sección 5.2). Se recomienda una supervisión clínica estrecha de la seguridad y la eficacia.

Insuficiencia renal

La ceftazidima se excreta inalterada a través de los riñones. Por tanto, se debe reducir la dosis en pacientes que padezcan una insuficiencia renal (ver también la 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 la insuficiencia renal: administración intermitente

Adultos y niños de ≥ 40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dosis unitaria recomendada de ceftazidima (g)	Frecuencia de la 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 se debe aumentar la frecuencia de la dosis.

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

Niños de <40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica aprox.* μmol/l (mg/dl)	Dosis individual recomendada en mg/kg de peso corporal	Frecuencia de la 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 en todos los pacientes con la función renal reducida.
 ** Calculada según la superficie corporal o medida.

Se recomienda una supervisión clínica estrecha de la seguridad y la eficacia.

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

Adultos y niños de ≥40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. μmol/l (mg/dl)	Frecuencia de la dosis (horas)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Dosis de carga de 2 g, seguida de 1-3 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 extremar la precaución en la selección de la dosis. Se recomienda una supervisión clínica estrecha de la seguridad y la eficacia.

Niños de <40 kg

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ceftazidima administrada como perfusión continua en niños con insuficiencia renal de < 40 kg. Se recomienda una supervisión clínica estrecha de la seguridad y la eficacia.

Si se emplea una perfusión continua en niños con insuficiencia renal, se debe ajustar el aclaramiento de creatinina por área de superficie corporal o masa corporal magra.

Hemodiálisis

La semivida sérica durante la hemodiálisis oscila entre 3 y 5 h.

Después de cada período de hemodiálisis se debe repetir la dosis de mantenimiento de ceftazidima recomendada en las tablas 5 y 6.

Diálisis peritoneal

La ceftazidima se puede emplear en la diálisis peritoneal y en la diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC).

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

En el caso de los pacientes con fallo renal que estén sometidos a hemodiálisis arteriovenosa continua o hemofiltración de alto flujo en unidades de cuidados intensivos: 1 g diario como dosis única o en dosis divididas. En el caso de hemofiltración de bajo flujo, debe seguirse la dosis recomendada para la insuficiencia renal.

En el caso de pacientes sometidos a hemofiltración y hemodiálisis venovenosas, deben seguirse las recomendaciones de las pautas posológicas de las tablas 5 y 6 siguientes.

Tabla 5. Guías de dosis para hemofiltración venovenosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para una velocidad de ultrafiltración de (ml/min) 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 Dosis de mantenimiento que se debe administrar cada 12 h.

Tabla 6. Guías de dosis para hemodiálisis venovenosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina en ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una velocidad de flujo de ¹ :					
	1,0 litros/h			2,0 litros/h		
	Velocidad de ultrafiltración (litros/h)			Velocidad de ultrafiltración		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Dosis de mantenimiento que se debe administrar cada 12 h.

Forma de administración

La dosis depende de la gravedad, la sensibilidad, el lugar y el tipo de infección, así como de la edad y la actividad renal del paciente.

Ceftazidima Qilu 2 g se debe administrar mediante inyección o perfusión intravenosas.

Las soluciones de ceftazidima se pueden administrar directamente en la vena o introducir en la sonda de un equipo de nutrición enteral en el caso de que el paciente esté recibiendo líquidos por vía parenteral. La vía de administración habitual recomendada es la inyección intravenosa intermitente o la perfusión intravenosa continua.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Antecedentes de hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales. En el caso de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir el tratamiento con ceftazidima inmediatamente e instaurar las medidas de urgencia que sean necesarias.

Antes de comenzar el tratamiento se debe determinar si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a la ceftazidima, otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico. Se debe extremar la precaución si se administra ceftazidima a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros betalactámicos.

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RACG), incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en relación con el tratamiento con ceftazidima con una frecuencia no conocida.

Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, y se les debe supervisar estrechamente.

Si aparecen signos o síntomas de estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con ceftazidima inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET, RFESS o PEGA con ceftazidima, no debe reiniciarse el tratamiento con ceftazidima de este paciente en ningún momento.

Espectro de actividad

La ceftazidima posee un espectro de actividad antibacteriana limitado. No es adecuado para su uso como fármaco único para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a no ser que ya esté documentado que el patógeno es sensible o haya sospechas elevadas de que los patógenos más probables se puedan tratar con la ceftazidima. En especial, cuando se valora el tratamiento de pacientes con bacteriemia y en el tratamiento de la meningitis bacteriana, las infecciones de la piel y los tejidos blandos y las infecciones óseas y

articulares. Además, la ceftazidima es susceptible a la hidrólisis por distintas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Por tanto, cuando se seleccione la ceftazidima para el tratamiento, se debe tener en cuenta la información sobre la prevalencia de organismos productores de BLEA.

Colitis pseudomembranosa

Con casi todos los antibióticos se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociadas a antibióticos, lo que incluye a la ceftazidima, y su gravedad puede oscilar de moderada a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que experimenten diarrea durante la administración de ceftazidima o después de esta (ver sección 4.8). Se debe contemplar la interrupción del tratamiento con ceftazidima y la administración de un tratamiento específico contra *Clostridium difficile*. No se deben administrar fármacos que inhiban el peristaltismo intestinal.

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento simultáneo con dosis elevadas de cefalosporinas y fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos o los diuréticos potentes (p. ej., la furosemida), pueden perjudicar la actividad renal.

La ceftazidima se elimina por vía renal, por lo que se debe reducir la dosis en función del grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una supervisión estrecha de la seguridad y la eficacia. En algunos casos se han notificado secuelas neurológicas cuando no se redujo la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.8).

Proliferación de microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede provocar la proliferación de microorganismos que no sean sensibles (p. ej., enterococos y hongos), lo que puede precisar la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas. Es fundamental la evaluación periódica de la situación del paciente.

Interacciones con pruebas analíticas y ensayos

La ceftazidima no interfiere en los ensayos enzimáticos que miden la glucosuria, pero pueden afectar ligeramente (resultados positivos falsos) a las técnicas reductoras del cobre (pruebas de Benedict, Fehling y Clinitest).

La ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino de determinación de la creatinina.

El desarrollo de un resultado positivo en la prueba de Coombs relacionado con el uso de ceftazidima en alrededor del 5 % de los pacientes puede interferir en las pruebas de compatibilidad cruzada sanguínea.

Contenido de sodio

Información importante sobre uno de los componentes de Ceftazidima Qilu:

2 g polvo para solución inyectable y para perfusión

Este medicamento contiene 104 mg de sodio por vial, lo que equivale al 5,2 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio en los adultos.

Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El uso simultáneo de dosis elevadas con medicamentos nefrotóxicos puede perjudicar a la actividad renal (ver sección 4.4).

El cloranfenicol es antagonista de la ceftazidima y otras cefalosporinas *in vitro*. Se desconoce la importancia clínica de este hecho, pero si se propone la administración simultánea de ceftazidima y cloranfenicol, se debe contemplar la posibilidad de que se produzca el antagonismo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Solo se recomienda prescribir ceftazidima a mujeres embarazadas cuando el beneficio supere los riesgos.

Lactancia

Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero con las dosis terapéuticas de ceftazidima no se prevén efectos en el lactante. Ceftazidima puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se pueden producir efectos adversos (p. ej., mareo) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con la administración intravenosa son eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis; después de la inyección intramuscular, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, erupción maculopapular o urticarial, dolor o inflamación; resultado positivo en la prueba de Coombs.

Para determinar la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se han utilizado los datos procedentes de ensayos clínicos patrocinados y no patrocinados. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas se determinaron principalmente con los datos poscomercialización y hacen referencia más a una tasa de notificación que a una frecuencia real. Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad. Para la clasificación de la frecuencia se ha empleado la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<u>Clasificación por órganos del sistema MedDRA</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Muy raras</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		Candidiasis (lo que incluye vaginitis y candidiasis oral)		
<u>Trastornos de la sangre y del sistema</u>	Eosinofilia Trombocitosis	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica

<u>linfático</u>				Linfocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>				Anafilaxis (lo que incluye broncoespasmo o hipotensión) (ver sección 4.4)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		Cefalea Mareo		Secuelas neurológicas ¹ , parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Diarrea y colitis asociadas a los antibióticos ² (ver sección 4.4) Dolor abdominal, náuseas Vómitos		Mal sabor de boca
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Elevaciones transitorias de una o más enzimas hepáticas ³			Ictericia
<u>Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo</u>	Erupción maculopapular o urticarial	Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ⁴ Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Aumento transitorio de la urea en sangre, nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica	Nefritis intersticial, fallo renal agudo	

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Dolor o inflamación tras la inyección intramuscular	Fiebre		
<u>Exploraciones complementarias</u>	Resultado positivo en test de Coombs ⁵			

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

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

³ ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LHD, γ -GT y fosfatasa alcalina.

⁴ Se han notificado casos raros en los que se ha relacionado EMESS a la ceftazidima.

⁵ En alrededor del 5 % de los pacientes se desarrolla una prueba de Coombs positiva, y esto podría afectar a las pruebas de compatibilidad cruzada sanguínea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede provocar secuelas neurológicas, lo que incluye encefalopatía, convulsiones y coma.

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

Las concentraciones séricas de ceftazidima se pueden reducir mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Otros antibacterianos betalactámicos, Cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD02

Mecanismo de acción

La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular después de su unión a las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs), lo que tiene como resultado la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), que conduce a la lisis y muerte de la célula bacteriana.

Relación PK/PD

En el caso de las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante que está relacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje de intervalo de dosis en el que la

concentración 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 la ceftazidima se puede deber a uno o más de los mecanismos siguientes:

- Hidrólisis por betalactamasas. La ceftazidima puede ser hidrolizada de forma eficaz por betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), lo que incluye a la familia SHV de las BLEA y las enzimas AmpC que pueden ser inducidas o desreprimidas de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias gramnegativas.
- 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 la ceftazidima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos gramnegativos.
- Bombas de expulsión bacteriana.

Puntos de corte

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

Microorganismo	Valores críticos (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacterias	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	-	>8
<i>Puntos de corte de especies no relacionadas</i> ²	≤4	8	>8

S: sensible; I: intermedio; R: resistente.

¹ Puntos de corte relativos al tratamiento con dosis elevadas (2 g × 3 i.v.).

² Los puntos de corte de las especies no relacionadas se han determinado principalmente a partir de los datos de la relación PK/PD y son independientes de las distribuciones de la CMI de las especies específicas. Estos están destinados únicamente a las especies que no se mencionan en la tabla o las notas al pie.

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es deseable disponer de información local sobre resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, debe ofrecerse consejo profesional cuando la prevalencia de resistencia sea tal que la utilidad de la ceftazidima, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies sensibles más frecuentes
<u>Grampositivos aerobios:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

<u>Gramnegativos aerobios:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (otra) <i>Providencia</i> spp.
Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema
<u>Gramnegativos aerobios:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (otra) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampositivos aerobios:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Staphylococcus pneumoniae</i> ^{ff} Estreptococos del grupo <i>viridans</i>
<u>Grampositivos anaerobios:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativos anaerobios:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Microorganismos intrínsecamente resistentes
<u>Grampositivos aerobios:</u> <i>Enterococcus</i> spp., incluidas <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampositivos anaerobios:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativos anaerobios:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (muchas cepas de <i>Bacteroides fragilis</i> son resistentes)
<u>Otras:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
^f Se considera que las <i>S. aureus</i> que sean sensibles a la meticilina tienen una baja sensibilidad intrínseca a la ceftazidima. Todas las <i>S. aureus</i> resistentes a la meticilina son resistentes a la ceftazidima.
^{ff} En el caso de las <i>S. pneumoniae</i> que muestren una sensibilidad intermedia o que sean resistentes a la penicilina se puede prever que muestren al menos una sensibilidad reducida a la ceftazidima.
⁺ Se han observado tasas elevadas de resistencia en una o más áreas, países o regiones en la UE.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente concentraciones plasmáticas de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección intravenosa en bolo de 500 mg, 1 g o 2 g, las concentraciones plasmáticas son de 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. La cinética de la ceftazidima es lineal en el intervalo de dosis única de 0,5 a 2 g después de la administración intravenosa o intramuscular.

Distribución

La unión a las proteínas séricas de la ceftazidima es baja, en torno al 10 %. Se pueden alcanzar concentraciones por encima de la CMI para patógenos comunes en tejidos como el hueso, el corazón, la bilis, el esputo, el humor acuoso y el líquido sinovial, pleural y peritoneal. La ceftazidima atraviesa la barrera placentaria rápidamente y se excreta en la leche materna. La penetración a través de barrera hematoencefálica intacta es escasa, lo que tiene como resultado concentraciones bajas de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. No obstante, se obtienen concentraciones de 4-20 mg/l o más en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

Biotransformación

La ceftazidima no se metaboliza.

Eliminación

Tras la administración parenteral, las concentraciones plasmáticas disminuyen con una semivida de alrededor de 2 h. La ceftazidima se excreta inalterada en la orina por filtración glomerular; aproximadamente el 80-90 % de la dosis se recupera en la orina en 24 h y menos de un 1 % se excreta a través de la bilis.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La presencia de una disfunción hepática de leve a moderada no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la ceftazidima en los pacientes a los que se les administraron 2 g por vía intravenosa cada 8 horas durante 5 días, siempre que la actividad renal no estuviera afectada (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

La reducción del aclaramiento que se ha observado en los pacientes de edad avanzada se debió principalmente a la reducción del aclaramiento renal de la ceftazidima relacionada con la edad. La semivida de eliminación osciló entre 3,5 y 4 horas después de la administración de una dosis única o una dosis repetida de 2 g, administrada dos veces al día durante 7 días en inyecciones IV en bolo en pacientes de 80 años de edad o más.

Población pediátrica

La semivida de la ceftazidima se prolonga en los neonatos prematuros y nacidos a término de 4,5 a 7,5 horas después de dosis de 25-30 mg/kg. No obstante, a la edad de 2 meses, la semivida se encuentra dentro del intervalo de los adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato sódico

6.2. Incompatibilidades

La ceftazidima es menos estable en una solución inyectable de bicarbonato sódico que en otros líquidos intravenosos. No se recomienda como diluyente. La ceftazidima y los aminoglucósidos no se deben mezclar en el mismo equipo de nutrición enteral ni en la misma jeringa. Se ha observado precipitación al añadir vancomicina a ceftazidima en disolución. Por tanto, sería prudente lavar los equipos de nutrición enteral y las vías intravenosas entre cada administración de estos dos fármacos.

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

6.3. Periodo de validez

2 años

Tras la reconstitución:

La estabilidad física y química durante el uso es de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C y de 2 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el fármaco se debe utilizar inmediatamente, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución evite el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Tras la dilución:

La estabilidad física y química durante el uso es de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C y de 2 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el fármaco se debe utilizar inmediatamente, a menos que el método de apertura, reconstitución y dilución evite el riesgo de contaminación microbiológica.

Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2 g polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo contenido en un vial de vidrio transparente de 50 ml de capacidad, cerrado con un tapón de goma de butilo y sellado con una tapa de aluminio.

Envases con 1, 10 o 50 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

A medida que se disuelve el producto se libera dióxido de carbono y se desarrolla una presión positiva. Se deben ignorar las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución

Consulte los volúmenes de adición y las concentraciones de la solución de las Tablas 7 y 8 que pueden ser útiles cuando se necesiten dosis fraccionadas.

Tabla 7. Polvo para solución inyectable.

Presentación	Cantidad de diluyente que se tiene que añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
2 g		
Bolo intravenoso	10 ml	170

Nota:

- El volumen resultante de la solución de ceftazidima en el medio reconstituido aumenta como consecuencia del factor de desplazamiento del fármaco resultante en las concentraciones enumeradas en mg/ml que se presentan en la tabla anterior.

Tabla 8. Polvo para solución para perfusión

Presentación	Cantidad de diluyente que se tiene que añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
2 g		
Infusión intravenosa	50 ml*	40

* La adición se debe efectuar en dos etapas.

Nota:

- El volumen resultante de la solución de ceftazidima en el medio reconstituido aumenta como consecuencia del factor de desplazamiento del fármaco resultante en las concentraciones enumeradas en mg/ml que se presentan en la tabla anterior.

El color de las soluciones varía de amarillo pálido a ámbar, en función de la concentración, los diluyentes y las condiciones de conservación empleadas. La potencia del producto no se ve afectada negativamente por dichas variaciones del color, dentro de las recomendaciones indicadas.

La ceftazidima en concentraciones comprendidas entre 1 mg/ml y 40 mg/ml es compatible con:

- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml)
- Solución inyectable de lactato de sodio M/6
- Solución inyectable de lactato de sodio compuesta (solución de Hartmann)
- Solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,225 % (2,25 mg/ml) y glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45 % (4,5 mg/ml) y glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) y glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,18 % (1,8 mg/ml) y glucosa al 4 % (40 mg/ml)
- Solución inyectable de glucosa al 10 % (100 mg/ml)

- Solución inyectable de dextrano 40 al 10 % (100 mg/ml) en solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml)
- Solución inyectable de dextrano 40 al 10 % (100 mg/ml) en solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución inyectable de dextrano 70 al 6 % (60 mg/ml) en solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % (9 mg/ml)
- Solución inyectable de dextrano 70 al 6 % (60 mg/ml) en solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml)

La ceftazidima en concentraciones comprendidas entre 0,05 mg/ml (0,005 %) y 0,25 mg/ml (0,025 %) es compatible con el líquido de diálisis intraperitoneal (lactato).

La ceftazidima se puede reconstituir para uso intramuscular con solución inyectable de hidrócloruro de lidocaína al 0,5 % (5 mg/ml) o al 1 % (10 mg/ml) con las concentraciones detalladas en la Tabla 7.

El contenido de un vial de 500 mg de Ceftazidima Qilu, reconstituido con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, se puede añadir a una inyección de metronidazol (500 mg en 100 ml), en la que ambos conservarán su actividad.

Preparación de soluciones para inyección en bolo

1. Inserte la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte el volumen recomendado de diluyente. Quite la aguja de la jeringa.
2. Agite hasta que se disuelva: se libera el dióxido de carbono y se obtendrá una solución transparente en 1 o 2 minutos.
3. Invierta el vial. Con el émbolo de la jeringa totalmente comprimido, inserte la aguja a través del cierre del vial y extraiga en la jeringa el volumen total de la solución (la presión creada en el vial puede ayudar a la extracción). Asegúrese de que la aguja se quede dentro de la disolución y no en el espacio libre superior. La solución extraída puede contener pequeñas burbujas de dióxido de carbono que pueden ignorarse.

Estas soluciones de ceftazidima se pueden administrar directamente en la vena o introducir en la sonda de un equipo de nutrición enteral en el caso de que el paciente esté recibiendo líquidos por vía parenteral. La ceftazidima es compatible con los líquidos intravenosos enumerados anteriormente.

Preparación de soluciones para perfusión i.v. de Ceftazidima Qilu en presentaciones habituales en vial (minibolsa o sistema de perfusión de tipo bureta):

Prepare con un total de 50 ml de diluyente compatible (de los enumerados más arriba), añadido en DOS etapas como se explica a continuación.

1. Introduzca la aguja de la jeringa a través del cierre del vial e inyecte 10 ml de diluyente.
2. Extraiga la aguja y agite el vial hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que no se haya disuelto el producto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del cierre del vial para liberar la presión interna.
4. Transfiera la solución reconstituida al vehículo final de distribución (p. ej., minibolsa o sistema de perfusión de tipo bureta) hasta llegar a un volumen total de al menos 50 ml y administre mediante perfusión intravenosa durante 15-30 min.

Nota: para conservar la esterilidad del producto es importante que la aguja para liberar el gas no se inserte a través del cierre del vial hasta que no se haya disuelto el producto.

Se debe desechar toda solución de antibiótico sobrante.

Para un solo 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.,
Paseo de la Castellana 40
planta 8, 28046 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

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/>