

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftazidima Kabi 1 g polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1000 mg de ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Carbonato de sodio para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene 52 mg (2,3 mmol) de sodio por cada 1 g de ceftazidima.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo cristalino blanco o casi blanco en vial.

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 recién nacidos (desde el nacimiento).

- Neumonía nosocomial
- Infecciones broncopulmonares 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 DPCA (Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria).

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 cree 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 Gram negativas aerobias (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ceftazidima debe ser coadministrado 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 broncopulmonares 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 DPCA | |
| Infecciones del tracto urinario complicadas | 1 - 2 g cada 8 h o 12 h |
| Profilaxis perioperatoria para resección transuretral de próstata (RTUP) | 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 | |
| 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 broncopulmonares 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 DPCA | | |
| | Neonatos y lactantes ≤ 2 meses | | Infección |

| <i>Administración intermitente</i> | | |
|---|------------------------|---|
| | Mayoría de infecciones | 25 - 60 mg/kg/día divididos en dos dosis ¹ |
| ¹ En neonatos y lactantes \leq de 2 meses, la semivida sérica de ceftazidima puede ser de tres a cuatro veces la de adultos. * Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en la sección 4.1. | | |

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 (véase también la 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 (véase 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 insuficiencia renal – perfusión intermitente

Adultos y niños \geq 40 kg

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Dosis unitaria recomendada de ceftazidima (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 las tablas 5 y 6 debe repetirse.

Diálisis peritoneal

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

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 tablas 5 y 6.

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 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 |

¹Dosis de mantenimiento a 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 (litros/h) | | | Tasa de ultrafiltración (litros/h) | | |
| | 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 |

¹Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.

Forma de administración

Ceftazidima se debe administrar por inyección intravenosa o intramuscular profunda. Los lugares recomendados para la inyección intramuscular son el cuadrante externo superior del gluteus maximus o la parte lateral de muslo. Las soluciones de ceftazidima se puede administrar directamente en una vena.

La vía de administración estándar recomendada es la inyección intravenosa intermitent. 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.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, 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, monobactams 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 fatales. 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.

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 antibacteriana

Ceftazidima posee un espectro de actividad antibacteriana limitado. No es adecuado para su uso 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.

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.

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).

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

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 52 mg de sodio por vial, equivalente al 2,6% 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 urticaria, 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 $< 1/1.000$)
- Muy raras: ($< 1/10.000$)
- 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> | Elevaciones transitorias en una o más enzimas hepáticas ³ | | | Ictericia |
| <u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u> | Erupción urticarial o maculopapular | Prurito | | Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción a fármacos con eosinofilia y |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | | | | síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) ⁵ Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | | Elevaciones transitorias de la urea en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo 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 | | | |

¹Se 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.

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

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

⁴ Se desarrolla un test de Coombs positivo en un 5% de los pacientes y puede interferir con las pruebas de compatibilidad sanguínea..

⁵Se han notificado casos raros en los que se ha asociado este síndrome de DRESS con 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: <https://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: otros antibacterianos betalactámicos, 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 lisis y muerte de la célula bacteriana.

Efectos farmacodinámicos

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 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 espectro extendido (BLEEs), incluyendo la familia SHV de BLEEs, y enzimas AmpC que se pueden inducir o reprimir de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias Gram-negativas.
- afinidad reducida 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 bacteriana.

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 |
| Puntos de corte no relacionados con especies específicas 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 no relacionados con especies específicas se determinan principalmente en base a los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de determinadas especies. Son sólo para uso 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 agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-negativos:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> |

| |
|--|
| <p><i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (otros) <i>Providencia</i> spp.</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>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella</i> spp. (otros) <i>Morganella morganii</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> |
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>² <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>.</p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp</p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p> |
| <p><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></p> |
| <p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> Enterococos incluyendo <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium difficile</i></p> |
| <p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> <i>Bacteroides</i> spp. (muchas cepas de <i>Bacteroides fragilis</i> son resistentes).</p> |
| <p><u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p> |
| <p>¹<i>S. aureus</i> que sean sensibles a meticilina se considera que tienen una baja sensibilidad inherente a ceftazidima. Todos los <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina son resistentes a ceftazidima. ²<i>S. pneumoniae</i> que demuestran tener sensibilidad intermedia o que son resistentes a penicilina se puede esperar que muestren al menos sensibilidad reducida a ceftazidima. *Se han observado altas tasas de resistencia en una o más áreas/países/regiones en la UE.</p> |

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles plasmáticos máximos de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección por bolus 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 la barrera hematoencefálica intacta es pobre, lo que da 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 prematuros 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 para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Ceftazidima es menos estable en solución inyectable de bicarbonato de sodio que en otros fluidos intravenosos. No se recomienda como diluyente.

Ceftazidima y los antibióticos aminoglucósidos no se deben mezclar en la misma jeringa.

Se ha observado precipitación al añadir vancomicina a ceftazidima en disolución. Por ello, se recomienda limpiar los sistemas de los equipos de administración y las conducciones intravenosas entre la administración de estos dos agentes.

6.3. Periodo de validez

2 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 vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza: Viales de vidrio tipo I

Contenido: 1 vial
10 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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 vial | | Cantidad de diluyente a añadir (ml) | Concentración aproximada (mg/ml) |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1 g polvo para solución inyectable | | | |
| 1 g | Intramuscular | 3 ml | 260 |
| | Bolo intravenoso | 10 ml | 90 |

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

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

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

Líquidos intravenosos compatibles:

Ceftazidima se puede reconstituir para uso intramuscular con solución inyectable de hidrocloreto 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 inyección en bolo:

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar el volumen recomendado de diluyente. La presión reducida puede ayudar en la entrada del diluyente. Quitar la aguja de la jeringa.
2. Agitar para disolver: se libera dióxido de carbono y se obtiene una solución transparente en 1-2 minutos.
3. Invertir el vial. Con el émbolo de la jeringa totalmente deprimido, insertar la jeringa a través del tapón del vial y extraer el volumen total de la solución en la jeringa (la presión positiva en el vial ayuda a la extracción del volumen). Asegurar que la aguja queda dentro de la solución y no entra en el espacio superior. Se deben ignorar las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Esta solución se puede administrar directamente a la vena o a través de un tubo conectado un sistema, en caso de que el paciente esté recibiendo fluidos por vía parenteral. La ceftazidima es compatible con los fluidos intravenosos mencionados:

A concentraciones de ceftazidima entre 40 mg/ml y 260 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%)
- Agua para preparaciones inyectables

NOTA: Para preservar la esterilidad del producto es importante no insertar la aguja liberadora de gas a través de la obertura del vial 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.

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

Ceftazidima Kabi 1 g polvo para solución inyectable EFG: nº 71574

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

26/10/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022

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>