

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftazidima LDP TORLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 g de ceftazidima (en forma de pentahidrato) con carbonato de sodio (121 mg por gramo de ceftazidima).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial contiene 50 mg (2,2 mmol) de sodio.

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 LDP TORLAN 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 usarse 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  $\geq 40$  kg

<i>Administración intermitente</i>	
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 <sup>1</sup>
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 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	
<i>Perfusión continua</i>	
Infección	Dosis que se debe administrar
Neutropenia febril	Dosis de carga de 2g, seguida de una perfusión continua de 4 – 6 g cada 24h <sup>1</sup>
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	
<sup>1</sup> 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
<i>Administración intermitente</i>		
	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	100-150 mg/kg/día en tres dosis divididas, con un máximo de 6 g/día	
	Meningitis bacteriana		
	Bacteriemia*		
	Infecciones óseas y articulares		
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas		
	Infecciones intrabdominales complicadas	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	
	Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes DPAC		
<i>Perfusión continua</i>			
	Neutropenia febril		
	Neumonía nosocomial		
	Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística	Dosis normal	
	Meningitis bacteriana		
	Bacteriemia*		
	Infecciones óseas y articulares		
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas		
	Infecciones intrabdominales complicadas	Dosis normal	
	Peritonitis asociada a la diálisis en pacientes DPAC		
Neonatos y lactantes de $\leq 2$ meses	Infección		
<i>Administración intermitente</i>			
	Mayoría de infecciones		25-60 mg/kg/día divididos en dos dosis <sup>1</sup>
<sup>1</sup> En neonatos y lactantes de $\leq 2$ 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 de 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  $\leq 2$  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 exceder de 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  $\geq 40$ kg*

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. (mg/dl)	Creatinina sérica $\mu\text{mol/l}$	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* (mg/dl)	Creatinina sérica $\mu\text{mol/l}$	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  $\geq 40$  kg*

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (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) <sup>1</sup> :			
	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

<sup>1</sup>Dosis de mantenimiento que se debe administrar cada 12h

**Tabla 6. Guías de dosis para hemodiálisis venosa continua**

Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una velocidad de flujo de <sup>1</sup> :					
	1,0 litros/h			2,0 litros/h		
	Velocidad de ultrafiltración (litros/h)			Velocidad 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	1.000
15	500	750	750	750	750	1.000

20	750	750	1.000	750	750	1.000
<sup>1</sup> Dosis de mantenimiento que se debe administrar cada 12h						

#### 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 LDP TORLAN 1 g se debe administrar mediante inyección intravenosa o perfusión intravenosa, o bien mediante inyección intramuscular profunda. Los lugares recomendados para la inyección intramuscular son el cuadrante superior externo del glúteo mayor o la parte lateral del muslo. 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. La administración intramuscular solo se debe contemplar cuando no sea posible la vía intravenosa o sea menos adecuada para el paciente.

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.

##### 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).

**Se han notificado reacciones adversas graves (RACG), incluidas síndrome de Steven-Jhonson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y pustolosis exantémica generalizada aguda (PEGA), que pueden poner 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.**

### 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.

### Excipientes

Ceftazidima LDP TORLAN contiene sodio

Este medicamento contiene 50 mg de sodio por vial, equivalente al 2,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### 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 post-comercialización 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  $< 1/1.000$ )

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (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 linfático</u>	Eosinofilia Trombocitosis	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica 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 <sup>1</sup> , parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Diarrea y colitis asociadas a los antibióticos <sup>2</sup> (ver sección 4.4). Dolor abdominal, náuseas Vómitos		Mal sabor de boca
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Elevaciones transitorias de una o más enzimas hepáticas <sup>3</sup>			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) <sup>4</sup> <u>Pustulosis exantémica generalizada (PEGA)</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Aumento transitorio de la urea en sangre, nitrógeno ureico en sangre o	Nefritis intersticial, fallo renal agudo	

		creatinina sérica		
<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 <sup>5</sup>			

<sup>1</sup>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.

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

<sup>3</sup> ALAT (SGPT), ASAT (SGOT), LHD,  $\gamma$ -GT y fosfatasa alcalina.

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

<sup>5</sup> 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	Puntos de corte (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacterias	≤ 1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 <sup>1</sup>	-	>8
Puntos de corte de especies no relacionadas <sup>2</sup>	≤4	8	>8

S: sensible, I: intermedio; R: resistente

<sup>1</sup>Puntos de corte relativos al tratamiento con dosis elevadas (2gx 3 i.v.)

<sup>2</sup>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. 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.

<b>Especies sensibles más frecuentes</b>
<u>Gram positivos aerobios:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram negativos 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 spp. (otra)</i> <i>Providencia spp</i>
<b>Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema</b>
<u>Gram negativos aerobios:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <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 spp. (otra)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>

<u>Gram positivos aerobios:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>‡</sup> <i>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>‡‡</sup> Estreptococos del grupo <i>viridans</i>
<u>Gram positivos anaerobios:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gram negativos anaerobios:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<b><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></b>
<u>Gram positivos aerobios:</u> <i>Enterococcus</i> spp., incluidas <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Listeria</i> spp.
<u>Gram positivos anaerobios:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram negativos 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.
<sup>‡</sup> 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. <sup>‡‡</sup> 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. <sup>+</sup> 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 a 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**

3 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 8 horas a 25 °C en agua para preparaciones inyectables o los líquidos compatibles que se enumeran a continuación.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida 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 y no deben exceder los periodos indicados anteriormente para la estabilidad física y química durante el uso (lo que sea mas corto).

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 8 horas a 25 °C en los líquidos compatibles que se enumeran a continuación.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y diluida 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

No precisa condiciones especiales de conservación.

Mantener en el envase original 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

1 g de polvo para solución inyectable y para perfusión

Polvo contenido en un vial de vidrio transparente de 15 ml, cerrado con tapón de clorobutilo y cápsula flip-off.

Envases con 1, 10 o 100 viales.

#### 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)
1 g		
Intramuscular	3 ml	260
Bolo intravenoso	10 ml	90

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

La ceftazidima se puede reconstituir para uso intramuscular con solución inyectable de hidrocóloruro de lidocaína al 1 % (10 mg/ml).

Tabla 8. Polvo para solución para perfusión

Presentación	Cantidad de diluyente que se tiene que añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
1 g		
perfusión intravenosa	50 ml*	20

\*La adición se debe realizar 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 9 mg/ml (0,9%)
- Solución inyectable de lactato de sodio M/6
- Solución inyectable de lactato de sodio compuesta (Solución de Hartmann)
- Solución inyectable de glucosa al 5%
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,225% y glucosa al 5%
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,45% y glucosa al 5%
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y glucosa al 5%
- Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,18% y glucosa al 4%
- Solución inyectable de glucosa al 10%
- Solución inyectable al 10% de dextrano 40 en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%
- Solución inyectable al 10% de dextrano 40 en solución inyectable de glucosa al 5%
- Solución inyectable al 6% de dextrano 70 en solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%
- Solución inyectable al 6% de dextrano 70 en solución inyectable de glucosa al 5%.

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).

#### Preparación de soluciones para inyección por bolus

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar el volumen recomendado de diluyente. El vacío puede ayudar a la entrada del diluyente. Quite la aguja con la jeringa.
2. Agitar hasta disolver: se libera dióxido de carbono y se obtendrá una solución transparente en 1 o 2 minutos.
3. Invertir el vial. Con el émbolo de la jeringa totalmente comprimido, insertar la aguja a través del tapón del vial y extraer el volumen total de la solución (la presión creada en el vial ayuda a la extracción del volumen). Asegurarse de que la aguja quede dentro de la disolución, no en la cámara de aire. La solución extraída puede contener pequeñas burbujas de dióxido de carbono que pueden ignorarse.

#### Viales de 1g para administración mediante perfusión (por ejemplo: hasta 30 minutos):

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar 10 ml de diluyente. El vacío puede ayudar a la entrada del diluyente. Sacar la aguja de la jeringa.
2. Agitar hasta disolver. Se libera dióxido de carbono y se obtiene una disolución límpida en casi 1-2 minutos.

3. Insertar la aguja para la liberación del gas a través del tapón del vial para aliviar la presión interna, y con la aguja colocada, añadir diluyente hasta completar el volumen total. Extraer la aguja para la liberación del gas y la aguja de la jeringa, agitar el vial y colocar para perfusión de forma normal.

Nota: Para conservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja para la liberación del gas no se inserte antes de que el producto se haya disuelto.

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**

LDP LABORATORIOS TORLAN, S.A.  
Ctra. Barcelona 135  
08290 Cerdanyola del Vallès (Barcelona)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

89.855

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

Octubre 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2024

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