



## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

CEFTAZIDIMA MYLAN 500 mg polvo para solución inyectable EFG  
CEFTAZIDIMA MYLAN 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG  
CEFTAZIDIMA MYLAN 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ceftazidima pentahidrato equivalente a 500 mg de ceftazidima.  
Ceftazidima pentahidrato equivalente a 1 g de ceftazidima.  
Ceftazidima pentahidrato equivalente a 2 g de ceftazidima.

Por vial

Para lista completa de excipientes ver apartado 6.1.  
CEFTAZIDIMA MYLAN 500 mg contiene 25,3 mg (1,1 mmol) de sodio por vial.  
CEFTAZIDIMA MYLAN 1g contiene 50,6 mg (2,2 mmol) de sodio por vial.  
CEFTAZIDIMA MYLAN 2 g contiene 101,2 mg (4,4 mmol) de sodio por vial.

### 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 indicado para el tratamiento de las infecciones que se enumeran a continuación en adultos y niños incluyendo recién nacidos (desde el nacimiento).

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

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

CORREO ELECTRÓNICO

[Sugerencias\\_ft@aemps.es](mailto:Sugerencias_ft@aemps.es)

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<http://www.aemps.gob.es/cima>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

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 aerobias Gram negativas (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

Se debe prestar especial atención a las guías oficiales para el uso adecuado de agentes antibacterianos.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Tabla 1: Adultos y niños  $\geq 40$  kg

<i>Administración intermitente</i>	
Infección	Dosis a administrar
Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística	100 a 150 mg/kg/día cada 8 h, máximo 9 g al día <sup>1</sup>
Neutropenia febril	2 g cada 8 h
Neumonía nosocomial	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones de los huesos y de las articulaciones	1-2 g cada 8 h
Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
Infecciones intra-abdominales complicadas	
Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC	
Infecciones del tracto urinario complicadas	1-2 g cada 8 h ó 12 h
Profilaxis perioperatoria para resección transuretral de próstata	1 g en la inducción a la anestesia, y una segunda dosis al retirar el catéter
Otitis media supurativa crónica	1 g a 2 g cada 8 h
Otitis externa maligna	
<i>Perfusión continua</i>	
Infección	Dosis a administrar
Neutropenia febril	Dosis de carga de 2 g seguida de una perfusión continua de 4 g a 6 g cada 24 h <sup>1</sup>
Neumonía nosocomial	
Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones de los huesos y articulaciones	
Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
Infecciones intra-abdominales complicadas	
Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con CAPD	
<sup>1</sup> 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 el punto 4.1.	

Tabla 2: Niños < 40 kg

Lactantes y niños > 2 meses y niños < 40 kg	Infección	Dosis normal
<i>Administración intermitente</i>		
	Infecciones del tracto urinario complicadas	100-150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Otitis media supurativa crónica	
	Otitis externa maligna	
	Niños neutropénicos	150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	
	Bacteriemia*	
	Infecciones de los huesos y de las articulaciones	100-150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día
	Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
	Infecciones intra-abdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC	
<i>Perfusión continua</i>		
	Neutropenia febril	Dosis de carga de 60-100 mg/kg seguida de perfusión continua 100-200 mg/kg/día, máximo 6 g/día
	Neumonía nosocomial	
	Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	
	Bacteriemia*	
	Infecciones de los huesos y articulaciones	
	Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
	Infecciones intra-abdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC	
Neonatos y niños ≤ 2 meses	Infección	Dosis normal
<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 niños ≤ 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 el punto 4.1.		

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ceftazidima Mylan administrado como perfusión continua en neonatos y niños de menos de 2 meses.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en caso de una alteración de la función hepática leve o moderada. No hay datos del estudio 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 creatinina (ml/min)	Creatina sérica aproximada* $\mu\text{mol/l}$ (mg/100ml)	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.

*Niños < 40 kg*

Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica aproximada* $\mu\text{mol/l}$ (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 Cefotaxima en insuficiencia renal – perfusión continua

*Adultos y niños  $\geq 40$  kg*

Aclaramiento creatinina (ml/min)	Creatina sérica aproximada* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frecuencia de dosis (horas)
50-31	150 – 200 (1,7 – 2,3)	Dosis de carga de 2 g seguida de una perfusión continua de 1 g a 3 g cada 24 h <sup>1</sup>
30-16	200 - 350 (2,3 – 4,0)	Dosis de carga de 2 g seguida de una perfusión continua de 1 g cada 24 h <sup>1</sup>
<15	>350 (>4.0)	No evaluado

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 cefotaxima administrado en perfusión continua en niños de menos de 40 kg con fallo 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 cefotaxima recomendada en la tabla inferior debe repetirse.

### Diálisis peritoneal

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

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

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

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

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

Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para una tasa de ultrafiltración 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 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 <sup>1</sup> :					
	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	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 a administrar cada 12 h.

### Forma de administración

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

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

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

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, a cualquier cefalosporina o a alguno de los excipientes.  
Antecedentes de hipersensibilidad grave (ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico beta-lactámico (penicilinas, monobactams y carbapenems).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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 es sensible o hay altas sospechas de que los patógenos más probables se puedan tratar con ceftazidima. Esto 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 (BLsEE). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre la prevalencia de organismos productores de BLsEE al seleccionar ceftazidima para el tratamiento.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima, se ha notificado colitis y colitis pseudo-membranosa, 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 tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida) pueden perjudicar la función renal.

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

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

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 (Benedicts, Fehlings, Clinitest).

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

El desarrollo de un test de Coombs positivo asociado al uso de ceftazidima en un 5% de los pacientes puede interferir con las pruebas de compatibilidad sanguínea.

Información importante sobre uno de los componentes de Ceftazidima Mylan:  
1 g polvo para solución inyectable y para perfusión: contiene 50,6 mg de sodio  
Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5 Interacciones 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 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 de conducir vehículos y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Existe la posibilidad de que aparezcan mareos y convulsiones lo que se debe tener en cuenta cuando se conduzca o utilicen 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 urticarial, 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 ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

<u>Clasificación de órganos del sistema</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Muy raras</u>	<u>Frecuencia desconocida</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		Candidiasis (incluyendo vaginitis y candidiasis oral)		
<u>Trastornos de la sangre y sistema linfático</u>	Eosinofilia Trombocitosis	Neutropenia Leucopenia y Trombocitopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Linfocitosis
<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 <sup>1</sup> neuroológicas Parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con administración intravenosa			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Colitis y diarrea asociada a <sup>2</sup> antibióticos (ver sección 4.4) Dolor abdominal Náuseas Vómitos		Mal sabor de boca

<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Elevaciones transitorias en una o más enzimas hepáticas <sup>3</sup>			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
<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	agudo
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Dolor y/o inflamación tras la inyección intramuscular	Fiebre		
<u>Exploraciones complementarias</u>	Test de Coombs positivo <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Se han notificado casos de secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, convulsiones, encefalopatía y coma en pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis de Ceftazidima Mylan no se ha reducido de forma adecuada (ver secciones 4.4 y 4.5).

<sup>2</sup> La diarrea y la colitis pueden estar asociadas a *Clostridium difficile* y puede presentarse como colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4).

<sup>3</sup> ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasa alcalina.

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

#### 4.9 Sobredosis

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

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

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

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje de intervalo de dosis en el que la concentración no unida permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima para las especies diana individuales (es decir %T>CMI).

### Mecanismos de resistencia

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

- Hidrólisis por beta-lactamasas. Ceftazidima puede ser hidrolizada por beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) y por enzimas cromosómicamente codificadas (AmpC) que pueden ser inducidas o establemente des-reprimidas en ciertas especies de bacterias aerobias gram-negativas.
- Disminución de la afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina.
- Impemabilidad de la membrana exterior, lo que restringe el acceso de ceftazidima a las proteínas de fijación a penicilina en los organismos Gram-negativos.
- Bombas de eflujo bacterianas.

### Puntos de corte

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

Microorganismo	Puntos de corte (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 <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> Los puntos de corte referidos a la terapia de dosis alta (2 g x 3).

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

### Sensibilidad microbiológica

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

<u>Especies sensibles frecuentemente</u>
Microorganismos aerobios Gram-positivos:

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

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

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

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles de picos plasmáticos de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección por 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 barrera hematoencefálica 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.

### Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza.

### Eliminación

Tras la administración parenteral los niveles plasmáticos decrecen con una semivida 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, ya que la función renal no se vio 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 semivida de eliminación

osciló entre de 3,5 a 4 horas tras una dosis única o dosis de 2 g, dos veces al día durante 7 días en inyecciones por vía IV en pacientes de 80 años o más.

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios *in vitro* basados en los estudios convencionales a dosis repetidas no han revelado riesgos de toxicidad, genotoxicidad, o toxicidad para la reproducción en humanos. No se han llevado a cabo estudios en animales durante un periodo prolongado para evaluar el potencial carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Carbonato de sodio anhidro

### **6.2 Incompatibilidades**

Ceftazidima no debe mezclarse con soluciones con un pH por encima de 7,5 como por ejemplo solución de bicarbonato de sodio para inyección. Dado el riesgo de precipitación no se debe mezclar ceftazidima y aminoglucósidos en solución para inyección.

Las cánulas y catéteres para uso intravenoso deben ser lavados con solución salina fisiológica entre la administración de ceftazidima y vancomicina para evitar precipitaciones.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

Se ha demostrado estabilidad física y fisiológica durante 4 horas a temperatura no superior a 25°C o durante 24 horas entre 2 y 8°C después de la reconstitución/dilución en las siguientes soluciones:

- agua para inyección
- solución de cloruro de sodio 0,9%
- solución de glucosa 10%
- solución de dextrano 10%
- solución de lactato de sodio

*Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones de conservación y el tiempo, antes del uso, son responsabilidad del profesional no debiendo superar las 24 horas conservado entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.*

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Antes de la reconstitución: mantener en el envase original para proteger de la luz.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para condiciones de conservación del producto reconstituido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

**Ceftazidima 500 mg, Ceftazidima 1g:** vial de vidrio tipo III, con tapón de clorobutilo y cápsula de aluminio flip-off.

**Ceftazidima 2g:** vial de vidrio tipo II, con tapón de clorobutilo y cápsula de aluminio flip-off.

Presentación: 1, 5, 10, 25 y 50 viales.

Puede que no todos los formatos estén comercializados.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación

Todos los tamaños de viales de Ceftazidima Mylan 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 de 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)
<b>500 mg polvo para solución inyectable</b>			
500 mg	Intramuscular	1,5 ml	260
	Bolus intravenoso	5 ml	90
<b>1 g polvo para solución inyectable y perfusión</b>			
1 g	Intramuscular	3 ml	260
	Bolus intravenoso	10 ml	90
	Perfusión intravenosa	50 ml*	20
<b>2 g polvo para solución inyectable y perfusión</b>			
2 g	Bolus intravenoso	10 ml	170
	Perfusión intravenosa	50 ml*	40

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

Las soluciones varían de color de amarillo pálido a ámbar, dependiendo de la concentración, diluyente y de las condiciones de almacenamiento. Dentro de las recomendaciones establecidas, la potencia del producto no se ve afectada por dichas variaciones de color.

#### Preparación para administración directa de 500 mg IM/IV, 1 g IM/IV y 2 g IV

Para la reconstitución se debe seguir la siguiente pauta:

1. Insertar la aguja de la jeringa a través de un tapón del vial e inyectar el volumen recomendado de diluyente. El vacío puede ayudar a la entrada del diluyente.
2. Sacar la aguja.
3. Agitar el vial para disolver el contenido. Se libera dióxido de carbono y se obtiene una disolución clara en 1-2 minutos.
4. Invertir el vial. Con el émbolo de la jeringa totalmente deprimido, insertar la aguja a través del tapón del vial y extraer el volumen total de disolución (la presión creada en el vial ayuda a la extracción del volumen). Asegurarse que la aguja quede dentro de la disolución, no en la cámara de aire.
5. La disolución extraída puede contener alguna burbuja de dióxido de carbono que pueden ignorarse.

Las disoluciones pueden administrarse directamente en la vena (administración intravenosa directa) o introducirse en los tubos de administración parenteral si el paciente recibe líquidos parenterales (infusión intravenosa).

#### Preparación de viales de 2 g para perfusión

El vial puede ser reconstituido para infusión intravenosa corta (hasta 30 minutos)

Preparar utilizando 50 ml de un diluyente compatible, añadir en DOS veces como se indica a continuación:

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.
2. Sacar la aguja de la jeringa.
3. Agitar en sentido rotatorio hasta disolver. Se libera dióxido de carbono y se obtiene una disolución límpida en casi 1-2 minutos.
4. No insertar una aguja para la liberación de gas hasta que el producto se haya disuelto. Insertar la aguja para la liberación de gas a través del tapón del vial para aliviar la presión interna.
5. Transferir la solución reconstituida al vehículo final de administración, añadiendo diluyente hasta un volumen de al menos 50 ml, y administrar vía infusión intravenosa durante 15-30 minutos.

#### Reconstitución de viales de 1 y 2 g con cápsula de transferencia

Para el uso con cápsula de transferencia, la presentación de 1 g debe ser reconstituida en bolsas de infusión de no menos de 50 ml y la presentación de 2 g en bolsas de infusión de no menos de 100 ml para permitir la liberación del gas.

1. Poner la cápsula de transferencia del vial original de ceftazidima sobre una superficie plana en condiciones asépticas.
2. Adaptar el conjunto (cápsula de transferencia + vial original) al lugar de inyección de la bolsa de infusión en posición oblicua (vial en la parte superior de la bolsa).
3. Empujar la aguja de la cápsula de transferencia hasta el final.
4. Invertir el conjunto (vial boca abajo). Presionar la bolsa 2-3 veces para llenar con la solución  $\frac{3}{4}$  partes del volumen del vial para la presentación de 1 g y alrededor de  $\frac{1}{5}$  parte del volumen del vial de la presentación de 2 g.

5. Agitar el sistema (vial + cápsula de transferencia + bolsa) para disolver el contenido del vial. Para evitar pérdidas, mantener el sistema (vial + cápsula de transferencia + bolsa) juntos.
6. Invertir otra vez el sistema (vial en la parte superior). Transferir la solución reconstituida a la bolsa de infusión apretando y soltando la bolsa. Si es necesario, repetir la operación hasta obtener una correcta disolución del contenido del vial en la bolsa.
7. Quitar lentamente y con cuidado la cápsula de transferencia y el vial del lugar de inyección de la bolsa, en posición oblicua (vial en la parte superior).

Un solo uso.

La solución no utilizada deberá eliminarse.

Utilizar únicamente soluciones claras libres de partículas.

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**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom 2-4, 5ª planta  
08038 Barcelona

## **8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ceftazidima Mylan 500 mg polvo para solución inyectable EFG 70599  
Ceftazidima Mylan 1 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG 70600  
Ceftazidima Mylan 2 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG 70661

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

**Febrero de 2009**

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

**Diciembre 2012**