



Asociación de una cefalosporina, el ceftolozano, con un inhibidor de las betalactamasas de tipo molecular, el tazobactam.

Esta combinación tiene actividad frente a bacilos gramnegativos multirresistentes con mecanismos de resistencias frente a carbapenémicos que no son mediados por carbapenemasas, y también frente a la mayoría de las ampicilinas (AmpC) y betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

## **USO CLÍNICO**

La utilización de ceftolozano-tazobactam (C/T) en España solo está aprobado por ficha técnica para su utilización en adultos. La utilización en menores de 18 años del C/T es *off-label*, y siguiendo las indicaciones para adultos, se contempla su utilización en:

- Infección intraabdominal (IIA) complicada (**E: *off-label***).
- Pielonefritis aguda (**E: *off-label***).
- Infección del tracto urinario (ITU) complicada (**E: *off-label***).
- Infección pulmonar grave adquirida en el hospital o asociada a ventilación mecánica (NAH, NAVM) (**E: *off-label***).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Las siguientes dosis están expresadas en miligramos de ceftolozano:

### **0 meses a 18 años:**

- Infección intraabdominal, pielonefritis aguda e ITU: 20 mg/kg (máximo 1000 mg) c/8 h.
- Infección pulmonar grave: considerar 40 mg/kg (máximo 2000 mg) c/8 h.
- Administración en perfusión intravenosa de 1 hora.

Las dosis son las procedentes de ensayos clínicos fase I y II en niños.

En los ensayos farmacocinéticos se describe también la utilización de dosis de 1000 mg c/8 h o 2000 mg c/8 h (dosis máximas según indicación) en pacientes mayores 12 años, independientemente del peso (si se empleara la dosificación por kg de peso, la dosis máxima se alcanzaría con 50 kg).

La duración recomendada es:

- Infección intraabdominal (IIA) complicada: 4-14 días.
- Pielonefritis aguda e infección del tracto urinario (ITU) complicada: 7 días.
- Infección pulmonar grave adquirida en el hospital o asociada a ventilación mecánica (NAH, NAVM): 8-14 días.

### **Insuficiencia renal:**

No existen datos en la población pediátrica, pero en adultos la dosis debe ser ajustada cuando el

aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min (insuficiencia renal moderada o grave).

No hay suficiente información para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave. Se describe la reducción de dosis para **adultos** (las siguientes dosis están expresadas en miligramos de ceftolozano):

- [30-50] ml/min: 50% de la dosis.
- [15 - 29] ml/min: 25% de la dosis.
- Enfermedad renal terminal en hemodiálisis:
  - IIA o ITU complicada: dosis de carga de 500 mg. Tras 8 h, siguientes dosis: de 100 mg/8 horas.
  - NAH, NAVM: dosis de carga de 1500 mg. Tras 8h, siguientes dosis: 300 mg/8 horas.

Tanto ceftolozano como tazobactam son dializables. Deberían administrarse tras la sesión de hemodiálisis.

### **Insuficiencia hepática:**

No se considera necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las cefalosporinas.
- Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

## **PRECAUCIONES**

### **Hipersensibilidad:**

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Debe tenerse especial precaución en casos de conocida hipersensibilidad a otros betalactámicos.

### **Función renal:**

Como se refleja en el apartado de dosificación, es necesario el control estrecho del aclaramiento de creatinina y ajustar la dosis en pacientes con disminución de la función renal.

En casos de CrCl <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ceftolozano/tazobactam es menos eficaz que en pacientes con CrCl >50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### **Diarrea asociada a *Clostridium difficile*:**

La aparición de diarrea grave o persistente durante el tratamiento o en las primeras semanas tras finalizarlo puede ser un síntoma de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa). La sospecha de esta rara complicación en niños requiere suspender el tratamiento, si estuviera administrándose, la confirmación diagnóstica (endoscopia, histología), el soporte hidroelectrolítico e iniciar la antibioterapia específica (vancomicina, metronidazol). No deben

administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

### **Seroconversión del test de antiglobulina (test de Coombs) directo y riesgo potencial de anemia hemolítica:**

Durante el tratamiento puede tener lugar el desarrollo de un test de antiglobulina directo (DAGT) positivo. Su positividad puede interferir con las pruebas cruzadas de sangre o, más rara vez, causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos.

No hay datos sobre el uso en embarazadas.

Se desconoce su excreción en la leche materna.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**Sin datos específicos en niños. Se presentan los más frecuentes en población adulta.** Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, pirexia, insomnio, hipopotasemia, hipotensión.

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El uso concomitante de probenecid aumenta niveles de tazobactam, por inhibición del bloqueo de los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3).

No se han descrito otras interacciones.

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** consultar ficha técnica del medicamento. Contenido de sodio: 230 mg, debe ser considerado en pacientes con dieta controlada de sodio.

**Conservación:** en nevera.

**Preparación:** el vial de 1/0,5 g debe reconstituirse con 10 ml de agua para preparaciones inyectables y se obtienen 11,4 ml totales (**concentración expresada en ceftolozano: 88 mg/ml**).

El reconstituido debe diluirse en suero fisiológico al 0,9% para su administración. La solución reconstituida no debe inyectarse directamente.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica Antitrombina III. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 15/02/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151032001/FT\\_1151032001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151032001/FT_1151032001.pdf)
- Aguilera-Alonso S, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(5):351.e1-351.e13. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.08.002>
- Cada DJ, Wageman J, Baker DE, et al. Ceftolozane/Tazobactam. *Hosp Pharm* 2015;50(6):526-533. <https://doi.org/10.1310/hpj5006-526>
- Larson KB, Patel YT, Willavize S, et al. Ceftolozane-tazobactam population pharmacokinetics and dose selection for further clinical evaluation in pediatric patients with complicated urinary tract or complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e02578-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02578-18>
- Tamma PD, Hsu AJ. Defining the Role of Novel  $\beta$ -Lactam Agents That Target Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms. *J Pediatr Infect Dis. Soc*. 2019;8(3):251-260. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz002>.
- Wi YM, Greenwood-Quaintance KE, Schuetz AN, et al. Activity of ceftolozane-tazobactam against carbapenem-resistant, noncarbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and associated resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01970-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01970-17>

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**