

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CEFTAZIDIMA
Forma farmacéutica:	Polvo para inyección IM, IV e infusión IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 10, 25 ó 50 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	SHANGHAI KANGNUO INTERNATIONAL TRADE CO., LTD, Shangai, China.
Fabricante, país:	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., Shandong, China.
Número de Registro Sanitario:	M-18-017-J01
Fecha de Inscripción:	20 de febrero de 2018
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ceftazidima (eq. a 1,165 g de ceftazidima pentahidratada)	1,0 g
Carbonato de sodio anhidro	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Ceftazidima se indica en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluyendo neonatos (desde el nacimiento):

Neumonía nosocomial.

Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística,

Meningitis bacteriana.

Otitis media crónica supurativa.

Otitis externa maligna.

Infecciones complicadas del tracto urinario

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

Infecciones intra-abdominales complicadas.

Infecciones de los huesos y articulaciones.

Peritonitis asociadas en pacientes con diálisis en pacientes con diálisis continua peritoneal ambulatoria.

Pacientes tratados con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha a estar asociada con alguna de las infecciones listadas anteriormente.

La ceftazidima puede usarse en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre, que se sospeche que se deba a infección bacteriana.

Puede usarse en la profilaxis pre-operatoria de infecciones del tracto urinario para pacientes sometidos a resección uretral de la próstata.

Debe tenerse en cuenta su espectro antibacteriano en la selección de la ceftazidima, la cual está principalmente restringida a las bacterias aerobias Gram-negativas.

Debe co-administrarse con otros antibióticos siempre que el posible rango de la bacteria causal no cayera dentro de su espectro.

Deben considerarse instrucciones oficiales sobre el uso apropiado de los antibióticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la ceftazidima, a cualquier cefalosporínico o cualquiera de los excipientes.

Historia de hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a cualquier tipo de antibiótico β -lactámicos (penicilinas, monobactams y carbapenems).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Como con todos los β -lactámicos se han reportado reacciones serias de hipersensibilidad y fatales ocasionalmente. En caso de reacciones de hipersensibilidad severas, debe discontinuarse inmediatamente el tratamiento con ceftazidima e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento, debe establecerse si el paciente tiene historia de reacciones severas de hipersensibilidad a la ceftazidima, a otra cefalosporina o a cualquier tipo de agente β -lactámico. Debe usarse con precaución en pacientes con historia de sensibilidad no severa a otros β -lactámicos.

La ceftazidima tiene un limitado espectro de actividad antibacteriano. No es conveniente usarla como un agente simple para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a menos que el patógeno esté realmente documentado y se conozca que es sensible o hay una sospecha muy alta de que en los patógenos más probables pudiera convenir el tratamiento con ceftazidima. Este particularmente aplica cuando se considera el tratamiento de pacientes con bacteriemia y cuando se trata meningitis bacteriana, piel y tejidos blandos, y huesos y articulaciones. Además, la ceftazidima es susceptible a la hidrólisis por varias β -lactamasas de espectro extendido. Por consiguiente, debe tomarse en cuenta información en la prevalencia de organismos productores de β -lactamasas de espectro extendido cuando se selecciona el tratamiento con ceftazidima.

Se han reportado colitis y colitis pseudomembranosa asociadas al antibiótico casi con todos los antibióticos, incluyendo ceftazidima y el rango de severidad puede estar desde leve a

amenaza para la vida. Por consiguiente, es importante considerar esta diagnosis en pacientes que haya presentado diarrea durante o seguido a la administración de ceftazidima.

Deben considerarse la interrupción del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No deben darse medicamentos que inhiben el peristaltismo.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos o diuréticos potentes (ej. furosemida), pueden afectar adversamente la función renal.

Ceftazidima se elimina por vía renal, por consiguiente, la dosis debe reducirse de acuerdo al grado de disfunción renal. Por su seguridad y eficacia, los pacientes con esta insuficiencia deben monitorearse cerradamente. Se han reportado secuelas neurológicas, ocasionalmente cuando la dosis no se ha reducido en pacientes con insuficiencia renal.

Pueden ocurrir superinfecciones con microorganismos no sensibles, lo cual requiere la interrupción del tratamiento u otras medidas. Es esencial, la evaluación repetida de la condición de los pacientes.

Ceftazidima no interfiere con test para glucosuria basados en enzimas, pero puede ocurrir ligera interferencia (falso-positivo) con método por reducción de cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en la valoración para creatinina de picrato alcalino.

El desarrollo de un test de Croomb positivo puede tener interferencia cruzada con combinación de sangre con el uso de ceftazidima en alrededor del 5 % de los pacientes.

Información importante sobre uno de los ingredientes de Ceftazidima:

Polvo para inyección 500 mg:

Ceftazidima 500 mg contiene 26 mg de sodio por bulbo.

Polvo para inyección o para infusión 1,0 g:

Ceftazidima 1,0 g contiene 52 mg de sodio por bulbo.

Polvo para inyección o para infusión 2,0 g:

Ceftazidima 2,0 g contiene 104 mg de sodio por bulbo.

Esto debe considerarse para pacientes que tienen una dieta de sodio controlada.

Efectos indeseables:

Con la administración intravenosa, las reacciones adversas más comunes son eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis; seguido a la administración intramuscular, diarreas, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, rash máculo papular y urticaria, dolor y/o inflamación y test de Coomb positivo.

Se han usado datos que apoyan o no los estudios clínicos para determinar la frecuencia de los efectos adversos comunes y no comunes. Las frecuencias asignadas de todos los efectos adversos se determinaron fundamentalmente usando datos de post-comercialización y referidos a un ritmo de reporte más que a una frecuencia cierta. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan efectos adversos en orden de la reducción de la gravedad. Se ha usado la siguiente convención para la clasificación de las frecuencias:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

No común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/100$

Muy raro: $< 1/10\ 000$

Desconocido: no puede estimarse de los datos disponibles.

<u>Sistema de órganos</u>	<u>Comunes</u>	<u>No comunes</u>	<u>Muy raras</u>	<u>Desconocidas</u>
<u>Infestaciones e infecciones</u>		Candidiasis (incluyendo vaginitis y oral)		
<u>Trastornos de la sangre y sistema linfático</u>	Eosinofilia Trombocitosis	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia		Agranulocitosis Anemia hemolítica Linfocitosis
<u>Trastornos del sistema inmune</u>				Anafilaxia (incluyendo broncoespasmo y/o hipotensión)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		Dolor de cabeza Mareo		Secuela neurológica ¹ Parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con administración IV			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Diarrea asociada al antibiótico y colitis ² Dolor abdominal Náusea Vómito		Mal sabor
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Aumento transitorio en una o más enzimas hepáticas ³			Ictericia
<u>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</u>	Rash máculopapular o urticaria.	o Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson. Eritema multiforme Angioedema
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Aumento transitorio de la urea en sangre,	Nefritis intersticial. Insuficiencia renal	

		nitrógeno en urea en sangre y/o creatinina sérica.	aguda.	
<u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración.</u>	Dolor y/o inflamación después de la inyección IM.	Fiebre		
<u>Investigaciones</u>	Test de Coomb positivo 4			

1 Hay reportes de secuelas neurológicas incluyendo tremor, mioclonia, convulsiones, encefalopatía y coma, en pacientes con insuficiencia renal en las que no se redujo apropiadamente la dosis de ceftazidima.

2 Diarrea y colitis pueden asociarse con Clostridium difficile y puede presentarse colitis y colitis pseudomembranosa.

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

4 Un test de Croomb positivo desarrolla en alrededor del 5 % de los pacientes y puede tener interferencia cruzada con la combinación de sangre.

Posología y método de administración:

Posología:

Ceftazidima debe administrarse por inyección intravenosa, infusión intravenosa o por inyección IM profunda. Se recomienda que el sitio de la inyección sea el cuadrante superior externo del glúteo o la parte lateral del muslo. Las soluciones de Ceftazidima pueden darse directamente en la vena o introducirse en el tubo del set si el paciente recibe fluidos parenterales.

La vía de administración estándar recomendada es por inyección intravenosa intermitente o infusión intravenosa continua. La administración intramuscular debe considerarse solamente cuando la vía intravenosa no sea posible o sea menos apropiada para el paciente.

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

Dosis:

Tabla 1: Adultos y niños mayores de 40 kg

Administración intermitente	
Infección	Dosis a administrar
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	De 100 a 150 mg/kg/día cada 8 h, máximo 9 g por día ¹
Neutropenia febril	0,5 g cada 8 h
Neumonía Nosocomial	
Meningitis bacteriana	
Bacteremia*	
Infecciones de los huesos y articulaciones	De 1 a 0,5 g cada 8 h

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	
Infecciones intra-abdominales complicadas	
Peritonitis asociada con diálisis en pacientes con diálisis continua peritoneal ambulatoria.	
Infecciones complicadas del tracto urinario	De 1 a 0,5 g cada 8 ó 12 h
Profilaxis perioperatorias para resección trans-uretral de próstata.	1 g a la inducción de la anestesia y una segunda dosis al extraer el catéter.
Otitis media supurativa crónica.	De 1 a 0,5 g, cada 8 h
Otitis externa maligna	
Infusión continua	
Infección	Dosis a administrar
Neutropenia febril	Dosis de carga de 0,5 g seguida por una infusión continua de 4 a 6 g cada 24 h ¹
Neumonía Nosocomial	
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	
Meningitis bacteriana	
Bacteremia*	
Infecciones de los huesos y articulaciones	
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	
Infecciones intra-abdominales complicadas	
Peritonitis asociada con diálisis en pacientes con diálisis continua peritoneal ambulatoria.	
<p>1 En pacientes con función renal normal se han usado 9 g/día sin efectos adversos.</p> <p>*Cuando se asocia con, o se sospecha estar asociada con, cualquiera de las infecciones listadas en la sección de indicaciones.</p>	

Tabla 2: Niños menores de 40 kg

Bebés y niños > 2 meses y niños < 40 kg	Infección	Dosis a administrar
Administración intermitente		
	Infecciones complicadas del tracto urinario	De 100 a 150 mg/kg/día dividida en tres dosis, máximo 6 g/día.
	Otitis media supurativa crónica.	
	Otitis externa maligna	
	Niños neutropénicos	150 mg/kg/día dividido

	Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	en tres dosis, máximo 6 g/día
	Meningitis bacteriana	
	Bacteremia*	
	Infecciones de los huesos y articulaciones	
	Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	De 100 a 150 mg/kg/día dividida en tres dosis, máximo 6 g/día.
	Infecciones intra-abdominales complicadas	
	Peritonitis asociada con diálisis en pacientes con diálisis continua peritoneal ambulatoria.	
Infusión continua		
	Neutropenia febril	
	Neumonía Nosocomial	
	Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	
	Meningitis bacteriana	Dosis de carga de 60 a 100 mg/kg seguida por una infusión continua de 100 a 200 mg/kg/día, máximo 6 g/día.
	Bacteremia*	
	Infecciones de los huesos y articulaciones	
	Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	
	Infecciones intra-abdominales complicadas	
	Peritonitis asociada con diálisis en pacientes con diálisis continua peritoneal ambulatoria.	
Neonatos y bebés ≤ 2 meses	Infección	Dosis usual
Administración intermitente		
	La mayoría de las infecciones	De 25 a 60 mg/kg/día divididas en dos dosis ¹
<p>¹ En neonatos y niños ≤ 2 meses, la semivida sérica de la ceftazidima puede ser de 3 a 4 veces la de los adultos.</p> <p>*Cuando se asocia con, o se sospecha estar asociada con, cualquiera de las infecciones listadas en la sección de indicaciones.</p>		

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ceftazidima administrada como infusión continua a neonatos y bebés menores de 2 meses.

Ancianos:

En vista del aclaramiento reducido relacionado con la edad en pacientes geriátricos, la dosis diaria no debe exceder 3 g en aquellos mayores de 80 años.

Disfunción hepática:

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en disfunción hepática leve a moderada. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se aconseja un monitoreo cerrado para seguridad y eficacia.

Disfunción renal:

Ceftazidima se excreta sin cambios por los riñones, por consiguiente, la dosis debe ajustarse, en pacientes con la función renal dañada.

Debe darse una dosis de carga inicial de 1 g. La dosis de mantenimiento debe basarse en el aclaramiento de creatinina.

Tabla 3: Dosis de mantenimiento de Ceftazidima recomendadas en disfunción renal- infusión intermitente.

Adultos y niños \geq 40 kg.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Unidad de dosis recomendada (g)	Frecuencia (h)
De 50 a 31	De 150 a 200 (de 1,7 a 2,3)	1	12
De 30 a 16	De 200 a 350 (de 2,3 a 4,0)	1	24
De 15 a 6	De 350 a 500 (de 4,0 a 5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

En pacientes con infecciones severas la dosis debe incrementarse por 50 % o aumentar la frecuencia.

En niños, el aclaramiento de creatinina debe ajustarse por el área corporal superficial o la masa grasa corporal.

Niños mayores de 40 kg:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica* aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Dosis individual recomendada (mg/kg de peso corporal)	Frecuencia (h)
De 50 a 31	De 150 a 200 (de 1,7 a 2,3)	25	12

De 30 a 16	De 200 a 350 (de 2,3 a 4,0)	25	24
De 15 a 6	De 350 a 500 (de 4,0 a 5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48

*La pauta de valores de creatinina sérica pueden no indicar exactamente el mismo grado de reducción para todos los pacientes con la función renal reducida.

**estimado basado en el área corporal superficial o medida.

Se aconseja monitoreo clínico cerrado para la seguridad y eficacia.

Tabla 4: Dosis de mantenimiento de Ceftriaxona recomendadas en disfunción renal- infusión continua.

Adultos y niños \geq 40 kg.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. μ mol/l (mg/dl)	Frecuencia (h)
De 50 a 31	De 150 a 200 (de 1,7 a 2,3)	Dosis de carga de 0,5 g, seguido por de 1 a 3 g / 24 horas.
De 30 a 16	De 200 a 350 (de 2,3 a 4,0)	Dosis de carga de 0,5 g, seguido por de 1 g / 24 horas
< 5	> 350 (> 4,0)	No evaluado.

Se aconseja precaución en la selección de la dosis y el monitoreo clínico cerrado para la seguridad y eficacia.

Niños < 40 kg:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Ceftriaxona administrada como infusión continua en niños menores de 40 kg con insuficiencia renal. Se aconseja monitoreo clínico cerrado para la seguridad y eficacia.

Si se usa infusión continua en niños con insuficiencia renal, el aclaramiento de creatinina debe ajustarse por el área corporal superficial o por la masa grasa corporal.

Hemodiálisis:

Los rangos de la semivida durante la hemodiálisis son de 3 a 5 horas.

Siguiendo a cada período de hemodiálisis, debe repetirse la dosis de mantenimiento de ceftriaxona recomendada en la tabla siguiente.

Diálisis peritoneal:

La Ceftazidima puede usarse en diálisis peritoneal y diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Además, puede incorporarse el uso de la ceftazidima intravenosa al fluido de la diálisis. Para pacientes con insuficiencia renal o hemodiálisis arterio-venosa continua o hemofiltración de flujo alto en las unidades de terapia intensiva: 1 g diariamente tanto en dosis única como en dosis divididas. Para hemofiltración de flujo bajo, seguir la dosis recomendada bajo disfunción renal.

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

Tabla 5: Guía de dosis en Hemofiltración veno-venosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para una velocidad de ultrafiltración (ml/min) de 1:			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

1 La dosis de mantenimiento debe administrarse cada 12 h.

Tabla 6: Guía de dosis en Hemodiálisis veno-venosa continua

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

1 La dosis de mantenimiento debe administrarse cada 12 h.

Vías de administración:

I.M., I.V. e infusión I.V.

Modo de Preparación:

Todos los tamaños de bulbos de ceftazidima se suministran bajo presión reducida. Como el producto disuelve, se libera el dióxido de carbono y se desarrolla una presión positiva. Pueden ignorarse las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Instrucciones de reconstitución:

Vea la tabla para la adición de volúmenes y concentraciones de las soluciones, las cuales pueden usarse cuando se requieren dosis fraccionadas.

Tamaño del bulbo		Cantidad de diluyente a añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
500 mg polvo para inyección			
500 mg	Intramuscular	1,5 ml	260
	Bolo Intravenoso	5 ml	90
1 g polvo para inyección o infusión			
1 g	Intramuscular	3 ml	260
	Bolo Intravenoso	10 ml	90
	Infusión intravenosa	50 ml*	20
0,5 g polvo para inyección o infusión			
0,5 g	Bolo Intravenoso	10 ml	170
	Infusión intravenosa	50 ml*	40

*Nota: La adición debe hacerse en dos etapas.

El rango de color de las soluciones de amarillo claro a ámbar depende de la concentración, diluyente y condiciones de almacenamiento usadas. Dentro de las recomendaciones establecidas, la potencia del producto no se afecta adversamente con tales variaciones de color.

La Ceftazidima a concentraciones entre 1 y 40 mg/ml es compatible con:

Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección.

Solución de Lactato de sodio M/6.

Inyección de lactato de sodio compuesto (Solución de Hartmann)

Inyección de dextrosa al 5 %.

Cloruro de sodio 0,225 % y Dextrosa al 5 % inyección.

Cloruro de sodio 0,45 % y Dextrosa al 5 % inyección.

Cloruro de sodio 0,9 % y Dextrosa al 5 % inyección.

Cloruro de sodio 0,18 % y Dextrosa al 4 % inyección.

Inyección de dextrosa al 10 %.

Dextrano 40 al 10 % en Cloruro de sodio al 0,9 % inyección.

Dextrano 40 al 10 % en Dextrosa al 5 % inyección.

Dextrano 70 al 6 % en Cloruro de sodio al 0,9 % inyección.

Dextrano 70 al 6 % en Dextrosa al 5 % inyección.

La ceftazidima, a concentraciones entre 0,05 y 0,25 mg/ml es compatible con Fluido de diálisis Intraperitoneal (Lactato).

La Ceftazidima puede reconstituirse, para uso intramuscular, con Clorhidrato de Lidocaína inyección al 0,5 o al 1 %.

El contenido de un bulbo de 500 mg de ceftazidima para inyección se reconstituye con 1,5 ml de agua para inyección, puede añadirse al metronidazol inyección (500 mg en 100 ml) y ambas mantienen su actividad.

500 mg de polvo para inyección y 1 y 0,5 g polvo para inyección o infusión:

Preparación de soluciones para inyección en bolo:

Inserte la aguja de la jeringuilla a través del cierre del bulbo e inyecte el volumen de diluyente recomendado. El vacío puede la entrada del diluyente. Extraiga la aguja.

Agite para disolver: se libera el dióxido de carbono y se obtendrá una solución clara en 1 ó 2 minutos aproximadamente.

Invierta el bulbo. Con el émbolo de la jeringuilla completamente deprimido, inserte la aguja a través del cierre del bulbo y extraiga el volumen total de solución en la jeringuilla (la presión en el bulbo puede ayudar a la extracción). Asegúrese que la aguja permanezca dentro de la solución y no entre el head space.

La solución extraída puede contener pequeñas burbujas de dióxido de carbono que pueden ignorarse.

Las soluciones pueden administrarse directamente en la vena o introducirse en el tubo del set si el paciente recibe fluidos parenterales. La ceftazidima es compatible con la mayoría de los fluidos intravenosos usados comúnmente.

1 y 0,5 g polvo para inyección o infusión:

Preparación de soluciones para infusión intravenosa de ceftazidima inyección en la presentación de bulbo estándar (minibolsa o set tipo-bureta).

Prepare usando un total de 50 ml (para bulbos de 1 ó 0,5 g) de diluyente compatible, añada en dos etapas como sigue:

Inserte la aguja de la jeringuilla a través del cierre del bulbo e inyecte 10 ml de diluyente para los bulbos de 1 ó 0,5 g.

Extraiga la aguja y agite para obtener una solución clara.

No inserte la aguja liberando gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte la aguja liberando gas a través del cierre del bulbo para liberar la presión interna.

Transfiera la solución reconstituida al vehículo de entrega final (ej.: minibolsa o set tipo bureta) para completar un volumen total de 50 ml como mínimo y administrar por infusión intravenosa por más de 15 a 30 minutos.

Nota: Para preservar la esterilidad del producto, es importante que no se inserte la aguja liberando gas a través del cierre del bulbo antes de que el producto se haya disuelto.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe disponerse de acuerdo con los requisitos locales.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Sólo se han conducido estudios de interacción con Probenecida y Furosemida.

El uso concomitante de altas dosis con medicamentos nefrotóxicos puede afectar adversamente la función renal.

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* con Ceftazidima y otras cefalosporinas, se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero si se propone su administración concomitante, debe considerarse la posibilidad de antagonismo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Hay datos limitados de uso de ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. La ceftazidima sólo debe prescribirse durante el embarazo si el beneficio sobrepasa a los riesgos.

Lactancia:

Ceftazidima se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, pero a dosis terapéutica se anticipa que no tiene efectos en el lactante, por lo que puede usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se presume que este medicamento es seguro e improbable de producir un efecto.

Sobredosis:

La sobredosificación puede conducir a secuelas neurológicas incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Los síntomas pueden ocurrir si la dosis no se reduce apropiadamente en pacientes con insuficiencia renal.

Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J01DD02 Cefalosporinas de la tercera generación.

Ceftazidima inhibe la síntesis en la pared celular, seguido a la adhesión de las proteínas ligadas a la penicilina (PBPs). Este resultado en la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), la cual conduce a la lisis de la célula de la bacteria y muerte.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

Para las cefalosporinas, el índice farmacocinético-farmacodinámico que demuestra la mejor correlación con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de la dosis en la que la concentración no ligada permanece por encima de la MIC de ceftazidima para las especies listadas anteriormente (% T > CMI).

Resistencia:

La resistencia de la bacteria a la Ceftazidima puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

Hidrólisis de las β -lactamasas, incluyendo las de espectro extendido (ESBLs), carbapems y enzimas C Amp. que pueden inducir o reducir establemente en ciertas especies de bacterias aerobias Gram-positivas.

Afinidad reducida de las proteínas ligadas a las penicilinas por la ceftazidima.

Impermeabilidad de la membrana exterior en organismos Gram-negativos.

Bombeos de flujos bacterianos.

Puntos de ruptura en ensayos de sensibilidad:

Los puntos de ruptura a la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo en Ensayos de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son los siguientes:

Organismo	Puntos de ruptura (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 81	-	> 8

Non-species related breakpoints 2	≤4	8	> 8
-----------------------------------	----	---	-----

S=sensible, I=intermedio, R=resistente.

1 Puntos de ruptura relacionados a tratamientos con altas dosis (0,5 g x 3).

2 Se han determinado los puntos de ruptura no relacionados a especies, principalmente en la base de datos farmacodinámicos/farmacocinéticos y son independientes a las distribuciones de CMI de las especies específicas. Ellos son sólo para especies no mencionadas en la tabla o en nota al pie de la página.

Sensibilidad microbiológica:

Para las especies seleccionadas, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo y es conveniente la información local sobre resistencia, particularmente en el tratamiento de infecciones severas. Cuando es necesario, los expertos advierten que debe buscarse cuando la prevalencia de resistencia local sea tal, que se cuestione la utilidad de la ceftazidima por lo menos en algunos tipos de infecciones.

<u>Especies generalmente sensibles</u>
Aerobios Gram-positivos: <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobios Gram-negativos: <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 spp. (other)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Especies en las que la Resistencia adquirida puede ser un problema</u>
Aerobios Gram-negativos: <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 spp. (otro)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Serratia spp.

Morganella morganii

Aerobios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus£

Streptococcus pneumoniae££

Anaerobios Gram-positivos:

Clostridium perfringens

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Anaerobios Gram-negative:

Fusobacterium spp.

Organismos resistentes inherentemente

Aerobios Gram-positivos:

Enterococci incluyendo *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*

Listeria spp.

Anaerobios Gram-positivos:

Clostridium difficile

Anaerobios Gram-negativos:

Bacteroides spp. (Muchas cepas de *Bacteroides fragilis* son resistentes).

Otros:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

£ Se considera que el *S. aureus* sensible a la meticilina tiene sensibilidad baja a la ceftazidima. Todo el *S. aureus* resistente a la meticilina, lo son a la ceftazidima.

££ Puede esperarse que *S. pneumoniae* que demuestra sensibilidad media o son resistentes a la penicilina, demuestre, al menos, reducida sensibilidad a la ceftazidima.

+ Se han observado altos índices de resistencia en una o más áreas/países/regiones dentro de los E.U.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

Administración intramuscular:

Después de la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente los niveles pico promedio de ceftazidima de 18 y 37 mg/l, respectivamente.

Cinco minutos después de la inyección intravenosa en bolo de 0,5 y 1,0 g, los niveles en el plasma son 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. Aproximadamente. Los datos cinéticos de la ceftazidima son lineales dentro del rango de una dosis única de 0,5 a 1,0 g, siguiendo dosis intravenosa o intramuscular.

Distribución:

La proteína sérica ligada de la ceftazidima es baja, de alrededor de 10 %. Para patógenos comunes pueden alcanzarse concentraciones en exceso de la CMI en los tejidos, tales como huesos, corazón, bilis, esputo, humor acuoso, fluidos sinovial, pleural y peritoneal. La ceftazidima atraviesa fácilmente la placenta y se excreta en la leche materna. Es pobre la penetración en la barrera cerebral, resultando en bajos niveles de ceftazidima en el fluido cerebroespinal, en ausencia de inflamación. Sin embargo, se alcanzan concentraciones de 4 a 20 mg/ml en el fluido cerebroespinal cuando se inflaman las meninges.

Biotransformación:

La ceftazidima no se metaboliza.

Eliminación:

Después de la administración parenteral, los niveles en el plasma disminuyen con una semivida de 2 h aproximadamente. La ceftazidima se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular; se recupera aproximadamente del 80 al 90 % de la dosis en la orina, dentro de 24 h. Se excreta en la bilis menos del 1 %.

Poblaciones especiales de pacientes:

Insuficiencia renal:

En pacientes con disfunción renal, disminuye la eliminación de la ceftazidima y debe reducirse la dosis.

Disfunción hepática:

La presencia de disfunción hepática leve o moderada no tuvo efecto en la farmacocinética de la ceftazidima en administraciones individuales de 0,5 g intravenosamente cada 8 horas por 5 días y no se dañó la función renal proporcionada.

Población geriátrica:

El reducido aclaramiento de ceftazidima observado en ancianos se debió primeramente a la edad. La semivida de eliminación alcanzó de 3,5 a 4 h después de una dosis única o en dosis intravenosas en bolo, repetidas por 7 días, en pacientes de 80 años o más.

Población infantil:

La semivida de la ceftazidima se prolonga por 4,5 a 7,5 h, después de dosis de 25 a 30 mg/kg en los neonatos a término o prematuros. Sin embargo, a la edad de dos meses la semivida está dentro del rango de los adultos.

Datos de seguridad pre-clínica:

Basados en estudios de seguridad farmacológica, no hay datos clínicos que revelen daños en humanos, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad a la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Use tan pronto como sea practicable después de la reconstitución.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de febrero de 2018.

