

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftazidima NORMON 2 g polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 g de ceftazidima (como pentahidrato)

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 104,15 mg (4,53 mmol) de sodio por vial

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión

Polvo de color blanco o amarillento en vial

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ceftazidima NORMON 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 intraabdominales 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.

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 deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1: Adultos y niños ≥ 40 kg

<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 ¹
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	
¹ En adultos con función renal normal se han usado 9 g/día sin reacciones adversas. * Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en el punto 4.1.	

Tabla 2: Niños < 40 kg

Lactantes > 2 meses y niños < 40 kg	Infección	Dosis normal
<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 intraabdominales complicadas	
	Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC	

* 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 administrado como perfusión continua en neonatos y lactantes 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 (ver 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 (ver 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 continua

Adultos y niños ≥ 40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Creatinina sérica aprox. $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frecuencia de dosis (horas)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g - 3 g /24 horas
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Dosis de carga de 2 g seguida de 1 g/24 horas
≤ 15	>350 ($>4,0$)	No evaluada

Se recomienda precaución en la selección de la dosis. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Niños < 40 kg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ceftazidima administrado en perfusión continua en niños de menos de 40 kg con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Si se utiliza la perfusión continua en niños con insuficiencia renal, el aclaramiento de creatinina debe ajustarse al área de superficie corporal o a la masa corporal magra.

Hemodiálisis

La semivida sérica durante la hemodiálisis tiene un rango de 3 a 5 h.

Tras cada periodo de hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de ceftazidima recomendada en la tabla inferior debe repetirse.

Diálisis peritoneal

Ceftazidima 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).

En pacientes con insuficiencia 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 4: Guías de dosis para hemofiltración veno-venosa continua

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

¹ Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.

Tabla 5: Guías de dosis para hemodiálisis veno-venosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina en ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una tasa de flujo de ¹ :					
	1,0 litros/h			2,0 litros/h		
	Tasa de ultrafiltración (litros/h)			Tasa de ultrafiltración (litros/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1.000
15	500	750	750	750	750	1.000
20	750	750	1.000	750	750	1.000

¹ Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.

Forma de administración

Ceftazidima NORMON se debe administrar por perfusión. Las soluciones de Ceftazidima NORMON se pueden introducir en los sistemas de administración parenteral si el paciente está recibiendo fluidos por vía parenteral.

La vía de administración estándar recomendada es la perfusión intravenosa continua.

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

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, a cualquier otra cefalosporina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

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 (BLEEs). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre la prevalencia de organismos productores de BLEEs al seleccionar ceftazidima para el tratamiento.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima, se ha notificado colitis y colitis pseudomembranosa, y su gravedad puede ir de moderada a suponer una amenaza para la vida. Por tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o como consecuencia de la administración de ceftazidima (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con ceftazidima y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo.

El 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 NORMON:

Ceftazidima NORMON 2 g contiene 104,15 mg (4,53 mmol) de sodio por vial. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacción con probenecid y furosemida.

El uso concomitante de altas dosis con medicamentos nefrotóxicos puede perjudicar la función renal (ver sección 4.4).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho, pero si se propone la administración de ceftazidima con cloranfenicol, se debe tener en cuenta la posibilidad de antagonismo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Ceftazidima NORMON sólo debe emplearse en mujeres embarazadas cuando el beneficio supere el riesgo.

Lactancia

Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades pero a dosis terapéuticas de ceftazidima no se prevén efectos en el lactante. Ceftazidima se puede usar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se pueden producir efectos adversos (por ejemplo mareos) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, erupción maculopapular o urticaral, 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>Sistema de Clasificación de Órganos</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 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 neurológicas ¹ Parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con administración intravenosa			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Colitis y diarrea asociada a antibióticos ² (ver sección 4.4) Dolor abdominal Náuseas Vómitos		Mal sabor de boca
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Elevaciones transitorias en una o más enzimas hepáticas ³			Ictericia
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Erupción urticarial o maculopapular	Prurito		Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Aumentos transitorios de la urea en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo y/o creatinina sérica	Nefritis intersticial Fallo renal agudo	
<u>Trastornos</u>	Dolor y/o	Fiebre		

<u>generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	inflamación tras la inyección intramuscular			
<u>Exploraciones complementarias</u>	Test de Coombs positivo ⁴			

¹ 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 no se ha reducido de forma adecuada.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de 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 libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima para las especies diana individuales (es decir %T>CMI).

Mecanismo de resistencia

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

- hidrólisis por beta-lactamasas. Ceftazidima se puede hidrolizar de forma eficiente por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), incluyendo la familia SHV de BLEEs, y enzimas AmpC

que se pueden inducir o reprimir de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias Gram-negativas

- afinidad reducida de las proteínas de unión a las penicilinas por la ceftazidima
- impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de ceftazidima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos Gram-negativos
- bombas de expulsión bacteriana.

Puntos de corte

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

Microorganismo	Puntos de corte (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ²	≤4	8	> 8

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

¹ Los puntos de corte referidos a la terapia de dosis alta (2 g x 3).

² Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se determinan principalmente en base a los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de determinadas especies. Son 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 frecuentemente sensibles</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u>
<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 spp. (otros)</i>
<i>Providencia spp.</i>
<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>

<p><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></p>
<p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>[‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i>^{‡‡}</p>
<p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p><u>Microorganismos intrínsecamente resistentes</u></p>
<p><u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> Enterococci incluyendo <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p>
<p><u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos:</u> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> <i>Bacteroides</i> spp. (muchas cepas de <i>Bacteroides fragilis</i> son resistentes).</p>
<p><u>Otros:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p>
<p>[‡]<i>S. aureus</i> que sean sensibles a meticilina se considera que tienen una baja sensibilidad inherente a ceftazidima. Todos los <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina son resistentes a ceftazidima.</p> <p>^{‡‡}<i>S. pneumoniae</i> que demuestran tener sensibilidad intermedia o que son resistentes a penicilina se puede esperar que demuestren al menos sensibilidad reducida a ceftazidima.</p> <p>+ Se han observado altas tasas de resistencia en una o más área/países/regiones en la UE.</p>

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles 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 intacta es pobre, lo que da unos bajos niveles de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. Sin embargo, se obtienen concentraciones de 4 a 20 mg/l o más en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

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, siempre que la función renal no estuviese afectada (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento reducido observado en pacientes de edad avanzada fue debido principalmente a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal de ceftazidima. La 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 datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial: carbonato de sodio anhidro

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales de Ceftazidima NORMON se suministran a presión reducida; se produce una presión positiva al reconstituir debido a la liberación de dióxido de carbono (ver sección 6.6).

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. El almacenamiento ocasional a temperaturas por debajo de 30°C durante un máximo de 2 meses no es perjudicial para el producto.

Las soluciones de ceftazidima en fluidos compatibles mantienen satisfactoriamente su actividad durante 8 horas a temperatura de 25°C o durante 24 horas a una temperatura entre 2°C-8°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ceftazidima NORMON 2 g polvo para solución para perfusión se presenta en vial de vidrio tipo II, de 20 ml de capacidad, cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. El envase normal contiene 1 vial y el envase clínico 50 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los tamaños de viales de Ceftazidima NORMON se suministran a presión reducida. A medida que el producto se disuelve, se libera dióxido de carbono y se desarrolla presión positiva. Se deben ignorar las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución

Ver la tabla siguiente para los volúmenes de adición y concentraciones de solución que pueden ser útiles cuando se necesitan dosis fraccionadas.

Tamaño del vial	Cantidad de disolvente a añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
2 g polvo para perfusión		
2 g	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, disolvente y de las condiciones de almacenamiento. Dentro de las recomendaciones establecidas, la potencia del producto no se ve afectada por dichas variaciones de color.

Ceftazidima a concentraciones 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%.

Ceftazidima a concentraciones entre 0,05 mg/ml y 0,25 mg/ml es compatible con el fluido de diálisis intraperitoneal (lactato).

Preparación de soluciones para perfusión iv de ceftazidima inyectable en presentación estándar en vial (mini-bolsa o sistema de perfusión tipo bureta):

Preparar usando un total de 50 ml de disolvente compatible, añadido en DOS etapas como se explica a continuación:

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar 10 ml de disolvente para los viales de 2 g.
2. Quitar la aguja y agitar el vial hasta obtener una solución transparente.
3. No inserte una aguja para liberar el gas hasta que el producto se haya disuelto. Inserte una aguja para liberar el gas a través del tapón del vial para liberar la presión interna.
4. Transferir la solución reconstituida al vehículo final de distribución (ej. mini-bolsa o sistema de perfusión tipo bureta) hasta llegar a un volumen total de al menos 50 ml, y administrar por perfusión intravenosa durante 15 a 30 min.

Nota: Para conservar la esterilidad del producto, es importante que la aguja para liberar el gas no se inserte a través del tapón del vial hasta 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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ceftazidima NORMON 2 g polvo para perfusión EFG: 67.008.

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2005.

Fecha de la renovación de la autorización: Junio 2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2015

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceftazidima NORMON 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG
Ceftazidima NORMON 1 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de ceftazidima (como pentahidrato)
Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 26,04 mg (1,13 mmol) de sodio por vial

Cada vial contiene 1 g de ceftazidima (como pentahidrato)
Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 52,08 mg (2,26 mmol) de sodio por vial

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco o amarillento en vial.
Ampolla de disolvente que contiene 5ml (500 mg de ceftazidima) o 10 ml(1 g de ceftazidima) de agua para preparaciones inyectables.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ceftazidima NORMON 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 intraabdominales 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.

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 deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1: Adultos y niños ≥ 40 kg

<i>Administración intermitente</i>	
Infección	Dosis a administrar
Infecciones bronco-pulmonares en fibrosis quística	100 a 150 mg/kg/día cada 8 h, máximo 9 g al día ¹
Neutropenia febril	2 g cada 8 h
Neumonía nosocomial	
Meningitis bacteriana	
Bacteriemia*	
Infecciones de los huesos y de las articulaciones	1-2 g cada 8 h
Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas	
Infecciones intra-abdominales complicadas	
Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con 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	
¹ En adultos con función renal normal se han usado 9 g/día sin reacciones adversas.	
* Cuando se asocia con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones enumeradas en el punto 4.1.	

Tabla 2: Niños <40 kg

Lactantes > 2 meses y niños < 40 kg	Infección	Dosis normal	
<i>Administración intermitente</i>			
	Infecciones del tracto urinario complicadas	100-150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día	
	Otitis media supurativa crónica		
	Otitis externa maligna		
	Niños neutropénicos	150 mg/kg/día divididos en tres dosis, máximo 6 g/día	
	Infecciones 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 intrabdominales complicadas		
	Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC		
	Neonatos y lactantes ≤ 2 meses	Infección	Dosis normal
	<i>Administración intermitente</i>		
		Mayoría de infecciones	25-60 mg/kg/día divididos en dos dosis ¹
¹ En neonatos y lactantes ≤ 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.			

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 (ver 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 (ver 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 – administración intermitente

Adultos y niños ≥ 40 kg

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

En pacientes con infecciones graves la dosis unitaria se debe aumentar un 50% o aumentar la frecuencia de dosis.

En niños el aclaramiento de creatinina se debe ajustar por área de superficie corporal o por masa corporal magra.

Niños <40 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	Creatinina sérica aprox. * μmol/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.

Hemodiálisis

La semivida sérica durante la hemodiálisis tiene un rango de 3 a 5 h.

Tras cada periodo de hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de ceftazidima recomendada en la tabla inferior debe repetirse.

Diálisis peritoneal

Ceftazidima 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).

En pacientes con insuficiencia 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.

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

Tabla 4: Guías de dosis para hemofiltración veno-venosa continua

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

¹ Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.

Tabla 5: Guías de dosis para hemodiálisis veno-venosa continua

Función renal residual (aclaramiento de creatinina en ml/min)	Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una tasa de flujo de ¹ :					
	1,0 litros/h			2,0 litros/h		
	Tasa de ultrafiltración (litros/h)			Tasa de ultrafiltración (litros/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1.000
15	500	750	750	750	750	1.000
20	750	750	1.000	750	750	1.000

¹ Dosis de mantenimiento a administrar cada 12 h.

Forma de administración

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, a cualquier otra cefalosporina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (ej. reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

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 (BLEEs). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre la prevalencia de organismos productores de BLEEs al seleccionar ceftazidima para el tratamiento.

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 NORMON:

Ceftazidima 500 mg contiene 26,04 mg (1,13 mmol) de sodio por vial. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Ceftazidima 1 g contiene 52,08 mg (2,26 mmol) de sodio por vial. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacción con probenecid y furosemida.

El uso concomitante de altas dosis con medicamentos nefrotóxicos puede perjudicar la función renal (ver sección 4.4).

Cloranfenicol es antagonista *in vitro* de ceftazidima y otras cefalosporinas. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho, pero si se propone la administración de ceftazidima con cloranfenicol, se debe tener en cuenta la posibilidad de antagonismo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de ceftazidima en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Ceftazidima NORMON sólo se debe utilizar en mujeres embarazadas cuando el beneficio supere los riesgos.

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 utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se pueden producir efectos adversos (por ejemplo mareos) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la eosinofilia, trombocitosis, flebitis o tromboflebitis con la administración intravenosa, diarrea, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, erupción maculopapular o urticaricial, 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>Sistema de clasificación de órganos</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 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 neurológicas ¹ Parestesia
<u>Trastornos vasculares</u>	Flebitis o tromboflebitis con administración intravenosa			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Colitis y diarrea asociada a antibióticos ² (ver sección 4.4) Dolor abdominal Náuseas Vómitos		Mal sabor de boca
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	Elevaciones transitorias en una o más enzimas hepáticas ³			Ictericia
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Erupción urticarial o máculopapular	Prurito		Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		Aumentos transitorios de la urea en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo y/o creatinina sérica	Nefritis intersticial Fallo renal agudo	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	Dolor y/o inflamación tras la inyección intramuscular	Fiebre		

<u>Exploraciones complementarias</u>	Test de Coombs positivo ⁴			
--------------------------------------	--------------------------------------	--	--	--

¹ 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 ceftazidimano se ha reducido de forma adecuada.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de 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 libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima para las especies diana individuales (es decir %T>CMI).

Mecanismo de resistencia

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

- hidrólisis por beta-lactamasas. Ceftazidima se puede hidrolizar de forma eficiente por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), incluyendo la familia SHV de BLEEs, y enzimas AmpC que se pueden inducir o reprimir de forma estable en determinadas especies bacterianas aerobias Gram-negativas
- afinidad reducida de las proteínas de unión a las penicilinas por la ceftazidima
- impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de ceftazidima a las proteínas de unión a las penicilinas en microorganismos Gram-negativos
- bombas de expulsión bacteriana.

Puntos de corte

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

Microorganismo	Puntos de corte (mg/l)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ²	≤ 4	8	> 8

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

¹ Los puntos de corte referidos a la terapia de dosis alta (2 g x 3).

² Los puntos de corte no relacionados con especies específicas se determinan principalmente en base a los datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y son independientes de las distribuciones de CMI de determinadas especies. Son 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 frecuentemente sensibles</u>
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> <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 spp.</i> (otros) <i>Providencia spp.</i>
<u>Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema</u>

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

Acinetobacter baumannii£+
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacteraerogenes
Enterobactercloacae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella spp.(otros)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Morganella morganii

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus£
Streptococcus pneumoniae££

Microorganismos anaerobios Gram-positivos:

Clostridium perfringens
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Microorganismos anaerobios Gram-negativos

Fusobacterium spp.

Microorganismos intrínsecamente resistentes

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

Enterococci incluyendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*
Listeria spp.

Microorganismos anaerobios Gram-positivos:

Clostridium difficile

Microorganismos anaerobios Gram-negativos

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

Otros:

Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Legionella 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 áreas/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 intacta es pobre, lo que da unos bajos niveles de ceftazidima en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación. Sin embargo, se obtienen concentraciones de 4 a 20 mg/l o más en el líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

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, siempre que la función renal no estuviese afectada (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento reducido observado en pacientes de edad avanzada fue debido principalmente a la disminución relacionada con la edad en el aclaramiento renal de ceftazidima. La 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 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 y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial: carbonato de sodio anhidro.

Ampolla de disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

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

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

Se ha observado precipitación al añadir vancomicina a ceftazidima en disolución.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Los viales de Ceftazidima NORMON se suministran a presión reducida; se produce una presión positiva al reconstituir debido a la liberación de dióxido de carbono (ver sección 6.6).

Conservar por debajo de 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El almacenamiento ocasional a temperaturas por debajo de 30°C durante un máximo de 2 meses no es perjudicial para el producto.

Las soluciones de ceftazidima en agua para inyección o en fluidos compatibles mantienen satisfactoriamente su actividad durante 8 horas a temperatura de 25°C o durante 24 horas a una temperatura entre 2°C-8°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ceftazidima NORMON 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable se presenta en vial de vidrio tipo II de 8 ml de capacidad, cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. La ampolla de disolvente es de vidrio tipo I. El envase normal contiene 1 vial y 1 ampolla y el envase clínico 50 viales y 50 ampollas.

Ceftazidima NORMON 1 g polvo y disolvente para solución inyectable se presenta en vial de vidrio tipo II de 17 ml de capacidad, cerrado con un tapón y sellado con una cápsula de aluminio. La ampolla de disolvente es de vidrio tipo I. El envase normal contiene 1 vial y 1 ampolla y el envase clínico 50 viales y 50 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los tamaños de viales de Ceftazidima NORMON se suministran a presión reducida. A medida que el producto se disuelve, se libera dióxido de carbono y se desarrolla presión positiva. Se deben ignorar las pequeñas burbujas de dióxido de carbono en la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución

Ver la tabla para los volúmenes de adición y concentraciones de solución que pueden ser útiles cuando se necesitan dosis fraccionadas.

Tamaño del vial	Cantidad de disolvente a añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
500 mg polvo y disolvente para solución inyectable		
Intramuscular	1,5 ml	260
Bolus intravenoso	5 ml	90

Tamaño del vial	Cantidad de disolvente a añadir (ml)	Concentración aproximada (mg/ml)
1 g polvo y disolvente para solución inyectable		
Intramuscular	3 ml	260
Bolus intravenoso	10 ml	90

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

Ceftazidima se puede reconstituir para uso intramuscular con solución inyectable de hidrocloreuro de lidocaína al 0,5% ó al 1%.

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 disolvente. El vacío puede ayudar a la entrada del disolvente. Quite la aguja con la jeringa.
2. Agitar hasta disolver: se libera dióxido de carbono y se obtendrá una solución transparente en 1 ó 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.

Estas soluciones se pueden administrar directamente en una vena.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos – Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ceftazidima NORMON 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 67.009.

Ceftazidima NORMON 1 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 67.007.

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2005.

Fecha de la renovación de la autorización: Junio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2015

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