

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG
CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

Cada vial contiene 500 mg de ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato).

Además contiene 25 mg de sodio por vial.

Una vez reconstituida con los 5 ml de disolvente contenidos en la ampolla de disolvente, la concentración de la solución es 100 mg de ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato) por ml.

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG

Cada vial contiene 1.000 mg de ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato).

Además contiene 50 mg de sodio por vial.

Una vez reconstituida con los 10 ml de disolvente contenidos en la ampolla de disolvente, la concentración de la solución es 100 mg de ceftazidima (como ceftazidima pentahidrato) por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg, polvo y disolvente para solución inyectable EFG: polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa e intramuscular

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg, polvo y disolvente para solución inyectable EFG: polvo y disolvente para solución inyectable intravenosa e intramuscular

Polvo de color casi blanco o amarillento.

Cada ampolla de disolvente contiene un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Neumonía nosocomial
- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística
- Meningitis bacteriana
- Otitis media crónica supurativa
- Otitis externa maligna
- Infecciones de las vías urinarias complicadas
- Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones óseas y articulares
- Peritonitis asociada a diálisis en pacientes con DPAC (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica)

Tratamiento de los pacientes con bacteriemia asociada, o que se sospecha que está asociada, a cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente.

Ceftazidima puede usarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se cree que es debida a una infección bacteriana.

La ceftazidima puede utilizarse en la profilaxis perioperatoria de infecciones urinarias en pacientes sometidos a resección transuretral de la próstata (RTUP).

La selección de ceftazidima debe tener en cuenta su espectro antibacteriano, que está principalmente restringido a bacterias aerobias Gram negativas (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1: Adultos y niños > 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 crónica supurativa | 1 g a 2 g cada 8 h |

| | |
|------------------------|--|
| Otitis externa maligna | |
|------------------------|--|

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 | |

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis en caso de una alteración de la función hepática leve o moderada. No hay datos del estudio en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase también la sección 5.2). Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

Ceftazidima se excreta inalterada por vía renal. Por tanto, se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase también la sección 4.4).

Se debe administrar una dosis de carga inicial de 1 g. Las dosis de mantenimiento se deben basar en el aclaramiento de creatinina:

Tabla 3: Dosis de mantenimiento recomendadas de ceftazidima en insuficiencia renal – administración intermitente

Adultos y niños > 40 kg

| Aclaramiento Creatinina (ml/min) | Creatinina sérica aproxim. $\mu\text{mol/l}$ (mg/100ml) | Dosis unitaria recomendada de ceftazidima(g) | Frecuencia de dosis(h) |
|----------------------------------|---|--|------------------------|
| 50 – 31 | 150 – 200 (1,7 - 2,3) | 1,0 | 12 |
| 30 - 16 | 200 – 350 (2,3 - 4,0) | 1,0 | 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. * $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Dosis individual recomendada mg/kg peso corporal | Frecuencia de dosis (horas) |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------------|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 25 | 12 |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 25 | 24 |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 12,5 | 24 |
| <5 | >500 (>5,6) | 12,5 | 48 |

* Los valores de creatinina sérica son valores orientativos que pueden no indicar exactamente el mismo grado de reducción para todos los pacientes con la función renal alterada.
 ** Estimada en base a la superficie corporal o medida.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica de seguridad y eficacia.

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).

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

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

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

| Función renal residual (aclaramiento de creatinina ml/min) | Dosis de mantenimiento (mg) para una tasa de ultrafiltración de (ml/min) 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 6: Guías de dosis para hemodiálisis veno-venosa continua

| Función renal residual (aclaramiento de creatinina en ml/min) | Dosis de mantenimiento (mg) para un dializado en una tasa de flujo de 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 LDP TORLAN 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ceftazidima, a cualquier otra cefalosporina o a alguno de los excipientes.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave y algunas veces fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir el tratamiento con ceftazidima inmediatamente e instaurar las medidas de emergencia adecuadas.

Antes del comienzo del tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Ceftazidima posee un espectro de actividad antibacteriana limitado. No es adecuado para su uso como agente único para el tratamiento de algunos tipos de infecciones, a no ser que esté documentado que el patógeno es sensible o hay altas sospechas de que los patógenos más probables se puedan tratar con ceftazidima. Esto aplica en concreto cuando se valora el tratamiento de pacientes con bacteriemia y en el tratamiento de la meningitis bacteriana, infecciones de la piel y tejidos blandos e infecciones de huesos y articulaciones. Además, ceftazidima es susceptible a la hidrólisis por varias de las beta-lactamasas de espectro extendido (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 LDP TORLAN:

500 mg polvo y disolvente para solución inyectable
CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg contiene 26 mg de sodio por vial.

1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable
CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg contiene 52 mg de sodio por vial.

Lo que debe 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 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 urticarial, dolor y / o inflamación después de la inyección intramuscular y Test de Coombs positivo.

Para determinar la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se han utilizado datos de ensayos clínicos patrocinados y no patrocinados. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y refiriéndose más a una tasa de notificación que a una frecuencia real. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas

se presentan en orden decreciente de gravedad. Para clasificar la frecuencia se ha utilizado la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

| <u>Clasificación órganos-sistema</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Muy raras</u> | <u>Frecuencia desconocida</u> |
|--|--|---|--|---|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | Candidiasis (incluyendo vaginitis y candidiasis oral) | | |
| <u>Trastornos de la sangre y sistema linfático</u> | Eosinofilia Trombocitosis | Neutropenia Leucopenia 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> | | Elevaciones transitorias de la urea en sangre, | Nefritis intersticial Fallo renal agudo | |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | | nitrógeno ureico sanguíneo y/o creatinina sérica | | |
| <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 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.

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 bacterianas.

Puntos de corte

| Los puntos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes: Microorganismo | Puntos de corte (mg/l) | | |
|--|------------------------|----------|----------|
| | S | I | R |
| Enterobacteriaceae | ≤ 1 | 2-4 | > 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤ 81 | - | > 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.

| Especies sensibles frecuentemente |
|---|
| <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> |
| Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-negativos:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> £+ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (otros)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> £ |

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración intramuscular de 500 mg y 1 g de ceftazidima, se alcanzan rápidamente niveles de picos plasmáticos de 18 y 37 mg/l, respectivamente. Cinco minutos después de la inyección por bolus intravenoso de 500 mg, 1 g ó 2 g, los niveles plasmáticos son 46, 87 y 170 mg/l, respectivamente. La cinética de ceftazidima es lineal en el rango de dosis de 0,5 a 2 g tras la administración intravenosa o intramuscular.

Distribución

La unión de ceftazidima a proteínas séricas es baja, en torno a un 10%. Se pueden alcanzar concentraciones por encima de la CMI para patógenos comunes en tejidos como hueso, corazón, bilis, esputo, humor acuoso y fluidos sinovial, pleural y peritoneal. Ceftazidima atraviesa la barrera placentaria con facilidad y se excreta en la leche materna. La penetración a través de barrera hematoencefálica 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.

Metabolismo o Biotransformación

Ceftazidima no se metaboliza.

Eliminación

Tras la administración parenteral los niveles plasmáticos decrecen con una semi-vida 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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 semi-vida 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

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG y CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG:

Cada vial contiene carbonato de sodio.

Cada ampolla de disolvente contiene 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 diluyente.

CEFTAZIDIMA y los antibióticos aminoglucósidos no deben ser mezclados en la misma jeringa. Se ha observado precipitación al añadir vancomicina a ceftazidima en disolución. Por ello, se recomienda limpiar los sistemas de los equipos de administración y las conducciones intravenosas entre la administración de estos dos agentes.

6.3 Periodo de validez

2 años.

El periodo de validez una vez reconstituido es de 8 horas a 25°C ó 24 horas en nevera (2°C - 8°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegido de la luz

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG se presenta en vial de vidrio tipo II con tapón de goma y cápsula flip-off y ampolla de disolvente de vidrio tipo I.

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG se presenta en vial de vidrio tipo II con tapón de goma y cápsula flip-off y ampolla de disolvente de vidrio tipo I.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todos los tamaños de viales de ceftazidima LDP Torlan 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 diluyente a añadir (ml) | Concentración aproximada (mg/ml) |
|--|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable | | | |
| 500 mg | Intramuscular | 1,5 ml | 260 |
| | Bolus intravenoso | 5 ml | 90 |
| 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable | | | |
| 1.000 mg | Intramuscular | 3 ml | 260 |
| | Bolus intravenoso | 10 ml | 90 |

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

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

El contenido de un vial de 500 mg de ceftazidima inyectable, reconstituido con 1,5 ml de agua para inyección, se puede añadir a metronidazol para inyección (500 mg en 100 ml) y ambos mantienen su actividad.

Preparación de soluciones para inyección por bolus

1. Insertar la aguja de la jeringa a través del tapón del vial e inyectar el volumen recomendado de diluyente. El vacío puede ayudar a la entrada del diluyente. Quite la aguja con la jeringa.
2. Agitar hasta disolver: se libera dióxido de carbono y se obtendrá una solución transparente en 1 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 pueden administrarse directamente en una vena o ser introducidas en los sistemas de administración parenteral si el paciente está recibiendo fluidos parenterales. CEFTAZIDIMA es compatible con los fluidos parenterales más habituales.

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.

Las disoluciones pueden administrarse directamente en la vena (administración intravenosa directa).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LDP-Laboratorios Torlan, S.A.
Ctra. de Barcelona, 135-B
08290 Cerdanyola del Vallès
(Barcelona) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 68.123
CEFTAZIDIMA LDP TORLAN 1.000 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 68.124

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

Fecha de la primera autorización: 30/10/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2012