

K-7/F

CEFTAZIDIMA KLONAL

CEFTAZIDIMA

Polvo para Inyectable I.M.-I.V.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla contiene
Ceftazidima (como pentahidrato)500 mg
Excipientes: Carbonato de sodio anhidro estéril, c.s.
Cada frasco ampolla de 1 g contiene:
Ceftazidima (como pentahidrato)1000 mg
Excipientes: Carbonato de sodio anhidro estéril, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La Ceftazidima es un antibiótico cefalosporínico bactericida, de amplio espectro.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Su acción bactericida es por inhibición de las enzimas responsables de la síntesis de la pared celular de los microorganismos.

FARMACOCINÉTICA: Luego de la administración intravenosa a pacientes voluntarios, de dosis de Ceftazidima de 500 mg y 1 g, se observa un pico de las concentraciones séricas de Ceftazidima de 45 y 90 mcg/ml. Luego de la I.V. infusión de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g por un período de 20 a 30 minutos a voluntarios adultos normales de sexo masculino se lograron concentraciones séricas máximas promedio de 42 mcg/ml, 69 mcg/ml y 170 mcg/ml respectivamente. Las concentraciones séricas promedio luego de una infusión intravenosa de dosis de 500 mg, 1 g y 2 g en estos voluntarios con un intervalo de 8 horas fueron las siguientes:

<u>Dosis de Ceftazidima I.V.</u>	<u>Concentraciones séricas (mcg/ml)</u>				
	<u>0.5hs</u>	<u>1h</u>	<u>2hs.</u>	<u>4hs.</u>	<u>8hs.</u>
500 mg	42	25	12	6	2
1 g	60	39	23	11	3
2 g	129	75	42	13	5

La absorción y eliminación de la Ceftazidima son directamente proporcionales a la dosis. La vida media luego de una administración I.V. es de aproximadamente 1,9 hs. Menos del 10 % de Ceftazidima está unido a proteínas. El grado de unión a proteínas es independiente de la concentración, no hay evidencias de acumulación de Ceftazidima en el suero de individuos con función renal normal luego de múltiples dosis intravenosas de 1 y 2 g cada 8 hs por 10 días.

Luego de la administración intramuscular de 500 mg y 1 g a adultos normales voluntarios, las concentraciones séricas máximas promedio fueron 17 mcg/ml y 39 mcg/ml a una hora aproximadamente. Las concentraciones séricas permanecieron por encima de 4 mcg/ml por 6 y 8 hs luego de la administración intramuscular de dosis de 500 mg y 1 g respectivamente. La vida media es de aproximadamente 2 hs.

La presencia de disfunción hepática no tuvo consecuencias en la Farmacocinética de la Ceftazidima en individuos a los cuales se les administró 2 g I.V. cada 8 hs por 5 días. Por lo tanto no se requiere ajuste de la dosis normal en individuos con disfunción hepática, siempre que la función renal no esté disminuida.

Aproximadamente un 80 a un 90 % de una dosis de Ceftazidima I.V. o I.M. es excretada inalterada por el riñón en un período de 24 hs. Luego de la administración I.V. de una dosis de 500 mg o 1 g, aproximadamente el 50 % de la dosis aparece en orina en las primeras 2 hs., otro 20% aparece entre las 2 y las 4 hs posteriores a la administración y otro 12 % aparece entre 4 y 8 hs más tarde. La eliminación de la Ceftazidima por el riñón resulta en altas concentraciones terapéuticas en orina. El clearance renal medio es aproximadamente de 100 ml/min. El clearance plasmático calculado de aproximadamente 115 ml/min. Indica que prácticamente toda la Ceftazidima es eliminada por vía renal. La administración de probenecid antes de administrar Ceftazidima, no tiene efectos en la farmacocinética de esta última. Esto sugiere que la Ceftazidima es eliminada por filtración glomerular y no es secretada activamente por mecanismos tubulares. Dado que la Ceftazidima es eliminada casi exclusivamente por los riñones, su vida media se prolonga significativamente en pacientes con función renal disminuida, para los cuales se sugiere hacer un ajuste de dosis según se indica en posología.

INDICACIONES:

La Ceftazidima tiene acción sobre amplia gama de microorganismos gram negativos.

También es activa sobre microorganismos gram positivos. Es estable frente a formadores de β-lactamasa producida tanto por gram positivos como por gram negativos.

La Ceftazidima está indicada en el tratamiento de las siguientes afecciones, cuando son causadas por microorganismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio: Neumonía causada por *Pseudomona aeruginosa* y otras *Pseudomonas*; *Haemophilus influenzae*, incluyendo las especies resistentes a la ampicilina, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Streptococcus pneumoniae* (sólo penicilino sensibles), y *Staphylococcus aureus* (sólo metilicilinosensibles).

Infecciones de la piel: causadas por *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus* incluidos *mirabilis* e indol positivo, *Enterobacter*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus* (sólo metilicilinosensibles) y *Streptococcus pyogenes* (sólo penicilinosensibles).

Infecciones del tracto urinario tanto complicadas como no: causadas por *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus*, incluyendo *mirabilis* e indol positivos, *Klebsiella*, *Escherichia coli*.

Septisemia bacteriana: causada por *Pseudomona aeruginosa*, *klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Streptococcus pneumoniae* (sólo penicilinosensibles), y *Staphylococcus aureus* (sólo metilicilinosensibles).

Infecciones ginecológicas: incluyendo endometritis, celulitis pélvica y otras infecciones del tracto genital femenino producidas por *Escherichia coli*.

Infecciones intraabdominales: Incluida peritonitis causada por *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Staphylococcus aureus* (sólo metilicilinosensibles) e infecciones poli microbianas causadas por aerobios anaerobios y bacteroides.

POSOLOGÍA:

Adultos: Las dosis usuales de 1 gramo por vía intramuscular o intravenosa cada 8 a 12 horas. La dosis y vía de administración deberían ser determinadas en función de la sensibilidad del microorganismo causal, la severidad de la infección y la condición y función renal del paciente.

Se recomienda el uso de la siguiente guía de dosificación:

	DOSIS	FRECUENCIA
ADULTOS		
Dosis usual recomendada	1 g I.V. o I.M.	Cada 8 a 12 hs.
Infecciones del tracto urinario no complicadas	250 mg I.V. o I.M.	cada 12 hs.
Infecciones óseas y articulares	2 g I.V.	cada 12 hs.
Infecciones del tracto urinario complicadas	500 mg I.V. o I.M.	cada 8 a 12 hs.
Neumonía no complicada, infecciones leves de piel y anexos	500 mg a 1 g I.V. o I.M.	cada 8 hs.
Infecciones Ginecológicas e intraabdominales serias	2 g I.V.	cada 8 hs.
Meningitis	2 g I.V.	cada 8 hs.
Infecciones muy severas, con riesgo de la vida, especialmente en pacientes inmunocomprometidos	2 g I.V.	cada 8 hs.
Infecciones pulmonares causadas por <i>Pseudomona</i> spp.	30 a 50 mg/Kg I.V.	cada 8 hs.
En pacientes con fibrosis quística con función renal normal*	hasta un máximo de 6 g/día	

* A pesar de que se ha demostrado mejora clínica, la curación bacteriológica no puede esperarse en pacientes con enfermedad respiratoria crónica o fibrosis quística.

Neonatos de 0 a 4 semanas: 30 mg/kg I.V. cada 12 hs.

Niños: (de 1 mes a 12 meses), 30 a 50 mg/kg I.V. cada 8 hs hasta un máximo de 6 g diarios.

Las dosis mayores deben reservarse para niños inmunocomprometidos, o para aquellos con meningitis o fibrosis quística.

Función hepática disminuida: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción hepática. Función renal disminuida: La Ceftazidima se excreta por vía renal, casi exclusivamente por filtración glomerular, por lo tanto en pacientes con función renal impedida (tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/min), se recomienda una reducción de la dosis de ceftazidima para compensar la excreción más lenta. En pacientes con insuficiencia renal sospechada, puede darse una dosis de carga inicial de 1 g de ceftazidima. Para determinar la dosis de mantenimiento apropiada debe estimarse la tasa de filtración glomerular.

Se presenta una tabla con la dosis recomendada de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal.

CUANDO LA DOSIS RECOMENDADA EN LA TABLA ANTERIOR SEA MENOR A LA RECOMENDADA EN LA SIGUIENTE TABLA, DEBE USARSE LA DOSIS MENOR.

CLEARANCE DE CREATININA (ml/min)	DOSIS (base anhidra)
>50	ver dosis usual en adultos
31-50	1 gramo cada 12 horas
16-30	1 gramo cada 24 horas.
6-15	500 mg cada 24 horas.
<5	500 mg cada 48 horas.
Pacientes con hemodiálisis	1 gramo después de cada periodo de hemodiálisis
Pacientes con diálisis peritoneal	500 mg cada 24 horas

Puede incorporarse la Ceftazidima al fluido de diálisis a una concentración de 250 mg cada 2 litros de fluido.

Cuando solo se dispone del dato de creatinina sérica, puede utilizarse la siguiente fórmula para la estimación del clearance de creatinina:

$$\text{Hombres: Clearance de creatinina (ml/min)} = \text{Peso (kg)} \times \frac{(140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Mujeres: 0,85 x Valor masculino.

En pacientes con infección severa que normalmente recibirían 6 g de ceftazidima diarios de no ser por la insuficiencia renal, la dosis de la tabla anterior puede ser incrementada en un 50 % o puede aumentarse la frecuencia de dosificación apropiadamente. Las dosis siguientes deben determinarse por monitoreo terapéutico, severidad de la infección y sensibilidad del microorganismo causal.

En niños como en adultos el clearance de creatinina debería ser ajustado por área superficial corporal o masa corporal y la frecuencia de administración disminuida en casos de insuficiencia renal.

Generalmente la Ceftazidima debe continuarse por 2 días después de la desaparición de signos y síntomas de la infección, pero en infecciones complicadas puede requerirse terapia a más largo plazo.

Administración: Puede administrarse por vía intravenosa o por vía intramuscular profunda en una masa muscular grande tal como el cuadrante superior externo del glúteo o la porción lateral del muslo.

La vía intravenosa es la vía preferida en pacientes con septicemia bacteriana, meningitis bacteriana, peritonitis u otras infecciones severas en las que esté en riesgo la vida, o en pacientes del bajo riesgo dada la resistencia disminuida resultante de condiciones debilitantes, tales como mal nutrición, trauma, cirugías, diabetes, falla cardíaca, tumores malignos y especialmente en caso de shock real o potencial. Luego de reconstituida la inyección intravenosa debe administrarse por un período no menor a 3 a 5 minutos.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en pacientes que presenten alergia a la cefalosporina o penicilinas y para aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

En caso de presentarse algún signo de hipersensibilidad, el producto debe ser discontinuado e instituirse una terapia adecuada.

REACCIONES ADVERSAS:

La Ceftazidima es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos fueron pocas y las más frecuentes fueron las reacciones locales luego de la administración I.V., las reacciones alérgicas y las gastrointestinales. Otras reacciones adversas fueron reportadas en forma no frecuente. No se reportaron reacciones del tipo de disulfiram. Los siguientes efectos adversos observados en ensayos clínicos se consideran debidos a la ceftazidima o de etiología incierta.

Locales: reportadas en menos del 2% de los pacientes: Fiebritis o inflamación en el sitio de inyección. Hipersensibilidad: Reportadas en 2% de los pacientes: Prurito, rush y fiebre. Muy raramente se han reportado angioedema y anafilaxia (broncoespasmo e hipotensión).

Gastrointestinales: reportados en menos del 2 % de los pacientes: Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o luego del tratamiento.

Sistema nervioso central: Menores al 1 %: Cefaleas, mareos, parestesias. Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con cefalosporinas, incluida la ceftazidima.

De: IMPREQUIL SRL	Fecha: 26/01/2018
Para: KLONAL LAB. - Gerencia Técnica	Medida: 160 x 270 mm
Asunto: Muestra para corrección	Color de impresión: Pantone 341

En pacientes con insuficiencia renal donde la dosis no fue adecuadamente reducida, se han informado encefalopatías, asterixis y excitabilidad neuromuscular.

Menos frecuentemente (menos del 1% de los casos), se han reportado candidiasis (incluso oral y vaginitis).

Cambios de los análisis clínicos: han sido transitorios y han incluido: eosinofilia, test de Coombs positivo sin hemólisis, trombocitosis y elevaciones leves en una o mas enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alanina aminotransferasa, (ALT, SGPT), LDH, GGT y fosfatasa alcalina. Como con otras cefalosporinas ocasionalmente se observaron elevaciones transitorias de la uréa sanguínea, nitrógeno uréico sanguíneo y/o creatinina sérica. Muy raramente se han visto, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y linfocitosis transitorias.

También se han observado para antibióticos cefalosporínicos las siguientes reacciones adversas: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, colitis, disfunción renal, nefropatía tóxica, disfunción hepática incluyendo colestasis, anemia aplásica, anemia hemolítica y hemorragia.

Análisis clínicos alterados: Tiempo de protombina prolongado, test de glucosa urinaria falso positivo, bilirrubina elevada, pancitopenia.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS:

Aminogluucósidos, bumetadina, carmustina, ácido atacrinico, furosemida, anticoagulantes, heparina, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, altas dosis de diflunisal, otros salicilatos.

Las mezclas extemporáneas con aminogluucósidos pueden provocar inactivación mutua; si son administrados concurrentemente, deben ser administrados en sitios separados.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

ADVERTENCIAS:

Se han reportado casos serios y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilaxia) en pacientes tratados con penicilina. Es más probable que estas reacciones ocurran en pacientes con historial de hipersensibilidad a la penicilina y/o historial de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Existen reportes de individuos con historial de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones severas al ser tratados con cefalosporinas. Antes de comenzar una terapia con Ceftazidima debe realizarse una evaluación cuidadosa de antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y/o múltiples alérgenos. Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con ceftazidima debe ser discontinuada y debe instaurarse la terapia adecuada. Las reacciones anafilácticas séricas requieren tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos y mantenimiento de las vías aéreas incluida la intubación. La colitis pseudomembranosa se ha reportado en el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la ceftazidima, en grados desde leve hasta comprometedor de la vida, por lo tanto es importante considerar su diagnóstico en pacientes con diarrea subsecuentes a la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y podría permitir el sobrecrecimiento de clostridios. Existen estudios que indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* sería la responsable de la colitis asociada a antibióticos. Luego del diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas apropiadas. Los casos leves de colitis puede responder a la interrupción del uso del antibiótico como única medida. En casos severos o moderados debe considerarse, la reposición de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, y el tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva en la colitis por *Clostridium difficile*.

Los niveles elevados de ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal, pueden llevar a convulsiones, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular.

PRECAUCIONES:

Generales: La Ceftazidima no ha demostrado ser nefrotóxica, sin embargo altas y prolongadas concentraciones séricas del antibiótico ocurren en pacientes con excreción urinaria transitoria o permanente disminuida por una insuficiencia renal. La dosis diaria total debe ser reducida cuando la ceftazidima es administrada a pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, los niveles elevados de ceftazidima pueden llevar a convulsiones, encefalopatía, asterixis y excitabilidad neuromuscular. La dosificación siguiente debe ser determinada en función del grado de insuficiencia renal, la severidad de la infección y la sensibilidad del microorganismo causal.

Así como con otros antibióticos el uso prolongado puede resultar en el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. La evaluación repetida del estado del paciente es esencial. De ocurrir sobreinfección deben tomarse medidas apropiadas.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de la protombina. Los pacientes en riesgo son los que poseen insuficiencia renal o hepática, quienes tienen un estado nutricional deficitario así como aquellos que recibieron un curso prolongado de terapia antimicrobiana. El tiempo de protombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo y debe administrarse vitamina K exógena cuando corresponda. La ceftazidima debe prescribirse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico, sin embargo tanto un test de micronúcleos de ratón, como un test de Ames arrojaron resultados negativos en la evolución del potencial mutagénico.

EMBARAZO:

Efectos teratogénicos: Categoría de embarazo B: Se han realizado estudios de reproducción en ratas y ratones en dosis de hasta 40 veces la dosis humana y no han revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño fetal debidos a la ceftazidima. Sin embargo no existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana. La ceftazidima sólo debe usarse durante el embarazo cuando esto sea estrictamente necesario.

LACTANCIA:

La ceftazidima se excreta en la leche humana a bajas concentraciones por lo que se deben tomar precauciones cuando el antibiótico se administra durante el período de lactancia.

USO PEDIÁTRICO:

Ver posología.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Se ha reportado nefrotoxicidad por administración concomitante de cefalosporinas con antibióticos aminogluucósidos o diuréticos potentes tales como la furosemida. La función renal debe monitorearse cuidadosamente especialmente si deben administrarse altas dosis de aminogluucósidos, o si la terapia es prolongada dado el potencial nefrotóxico y ototóxico de los antibióticos aminogluucósidos. No se han observado nefrotoxicidad ni ototoxicidad cuando la cefotaxima fue administrada sola.

Se ha demostrado que el cloranfenicol en combinación con cefalosporinas, incluida la ceftazidima, se comporta como un antagonista in vitro, dado el posible antagonismo in vivo, la asociación de ambos debe ser evitada.

Interacciones medicamento-análisis clínicos: La administración de ceftazidima puede causar un resultado falso positivo en el test Clinitest®; uso del reactivo de Fehling o de Benedict para determinación de glucosa en orina. Se recomienda el uso de test enzimáticos basados en la reacción de la glucosa oxidasa para tal determinación.

RECONSTITUCIÓN:

Para preparar la dilución para uso intramuscular, para inyección I.V. en bolo o infusión I.V., reconstituir con el agua estéril para inyección provista en las ampollas, tal como se indica en la siguiente tabla. El vacío puede ayudar a la entrada del diluyente. Agitar bien.

Tamaño del frasco	Diluyente a ser añadido	Volumen disponible aprox.	Concentración promedio
-------------------	-------------------------	---------------------------	------------------------

Inyección intramuscular o intravenosa directa (bolo).

500 mg	1.5 ml	1.8 ml	280 mg/ml
1g	3.0 ml	3.6 ml	280 mg/ml

Infusión intravenosa

500 mg	5 ml	5.3 ml	95 mg/ml
1g	10 ml	10.6 ml	95 mg/ml

Colocar el volumen total de solución en la jeringa (la presión en el frasco puede ayudar a la penetración del líquido). La solución puede contener algunas burbujas de dióxido de carbono que deben eliminarse por completo de la jeringa inmediatamente antes de la inyección de la ceftazidima.

Estas soluciones de ceftazidima son estables por 24 hs. a temperatura ambiente o por 7 días si se refrigeran (5 °C). La aparición de un ligero color amarillo no afecta la potencia. Para infusión intravenosa, diluir la solución reconstituida en 50 a 100 ml de alguno de los siguientes fluidos: Solución 0,9% de cloruro de sodio para inyección, Solución Ringer USP para inyección, Solución Ringer lactosada USP para inyección, Dextrosa 5% para inyección, Solución de dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,225% para inyección, solución de dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,45% para inyección,

solución de dextrosa 5% y cloruro de sodio 0,9% para inyección.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Conservar entre 8 °C y 30 °C, al abrigo de la luz.

Reconstituir y administrar en forma inmediata.

La solución de vancomicina posee incompatibilidad física al ser mezclada con la ceftazidima, la probabilidad de precipitación es dependiente de las concentraciones de vancomicina y ceftazidima. Por lo tanto se recomienda para casos en que las drogas deban administrarse a través de una infusión intravenosa, que sean administradas por separado lavando las tuberías de administración con uno de los fluidos para infusión I.V., entre la administración de una y otra droga.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosificación u otra emergencia comunicarse con los siguientes centros: **Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel. (011) 4962-6666 / 2247 Hospital Posadas. Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777**

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

PRESENTACIONES:

Envases con un frasco ampolla por 500 mg o 1 g y una ampolla de disolvente por 5 o 10 ml.

Envases con 100 frascos ampolla por 500 mg o 1 g, para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 42.036

«ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA»

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión: 12/1999



Planta: Lamadrid 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.
C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955