

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alfagem 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Alfagem 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ceftazidimă 1 g (sub formă de ceftazidimă pentahidrat). Un amestec steril de ceftazidimă pentahidrat și carbonat de sodiu.

Fiecare flacon conține ceftazidimă 2 g (sub formă de ceftazidimă pentahidrat). Un amestec steril de ceftazidimă pentahidrat și carbonat de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Fiecare gram de pulbere conține sodiu 52 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere de culoare albă sau galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alfagem este indicat pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos, la adulți, adolescenți și copii, incluzând nou-născuți (de la naștere).

- Pneumonie nosocomială
- Infecții bronhopulmonare la pacienți cu fibroză chistică
- Meningită bacteriană
- Otită medie cronică supurativă
- Otită externă malignă
- Infecții ale tractului urinar complicate
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate
- Infecții intraabdominale complicate
- Infecții osteoarticulare
- Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA).

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este suspicionată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Ceftazidima poate fi utilizată în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie, care prezintă febră suspicionată a fi determinată de o infecție bacteriană.

Ceftazidima poate fi utilizată în profilaxia perioperatorie a infecțiilor tractului urinar la pacienții la care se efectuează rezecție transuretrală a prostatei (RTUP).

Când se optează pentru ceftazidimă, trebuie să se țină cont de spectrul său antibacterian, care se limitează în principal la bacterii aerobe Gram-negativ (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ceftazidima trebuie administrată în asociere cu alte antibiotice ori de câte ori spectrul său de acțiune nu acoperă bacteriile patogene posibil implicate.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

Administrare intermitentă	
Infecție	Doză pentru administrare
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	100 până la 150 mg/kg și zi, la interval de 8 ore, maxim 9 g pe zi ¹
Neutropenie febrilă	2 g la interval de 8 ore
Pneumonie nosocomială	
Meningită bacteriană	
Bacteriemie*	
Infecții osteoarticulare	1-2 g la interval de 8 ore
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate	
Infecții intraabdominale complicate	
Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)	
Infecții ale tractului urinar complicate	1-2 g la interval de 8 ore sau 12 ore
Profilaxia perioperatorie în rezecția transuretrală a prostatei (RTUP)	1 g la inducerea anesteziei și a doua doză la îndepărtarea cateterului
Otită medie cronică supurată	1 g până la 2 g la fiecare 8 ore
Otită externă malignă	
1 La pacienții adulți cu funcție renală normală o doză de 9 g pe zi a fost utilizată fără reacții adverse.	
* Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct.4.1.	

<i>Perfuzie continuă</i>	
<i>Infecție</i>	<i>Doza pentru administrare</i>
Neutropenie febrilă	Doză de încărcare de 2 g, urmată de administrarea dozei de 4 până la 6 g, sub formă de perfuzie continuă, per fiecare interval de 24 de ore ¹
Pneumonie nosocomială	
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	
Meningită bacteriană	
Bacteriemie*	Perfuzarea fiecărei doze de medicament dizolvat nu va dura mai mult de 9 ore (vezi pct. 6.3). Prin urmare, după reconstituire, doza unitară de soluție perfuzabilă trebuie administrată în decurs de 9 ore, de exemplu, pentru doza de 8 g pe zi: 2
Infecții osteo-articulare	
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate	
Infecții intraabdominale complicate	

<i>Perfuzie continuă</i>	
<i>Infecție</i>	<i>Doza pentru administrare</i>
Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)	g doză de încărcare, urmată de administrarea dozei de 2 g, sub formă de perfuzie continuă, la interval de 8 ore.
¹ La pacienții adulți cu funcție renală normală o doză de 9 g pe zi a fost utilizată fără reacții adverse. * Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct.4.1.	

Copii cu greutate <40 kg

<i>Copii și sugari cu vârsta >2 luni și copii cu greutate <40 kg</i>	<i>Infecție</i>	<i>Doza uzuală</i>	
<i>Administrare intermitentă</i>	Infecții ale tractului urinar complicate	100-150 mg/kg și zi, fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi	
	Otită medie cronică supurată		
	Otită medie externă malignă		
	Copii cu neutropenie	150 mg/kg și zi, fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi	
	Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică		
	Meningită bacteriană		
	Bacteriemie *		
	Infecții osteoarticulare	100-150 mg/kg și zi, fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi	
	Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate		
	Infecții intraabdominale complicate		
	Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulator (DPCA)		
	<i>Perfuzie continuă</i>	Neutropenie febrilă	Doză de încărcare de 60- 100 mg/kg, urmată de administrarea dozei 100-200 mg/kg și zi, sub formă de perfuzie continuă, maxim 6 g/zi
		Pneumonie nosocomială	
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică			
Meningită bacteriană			
Bacteriemie*			
Infecții osteoarticulare			
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, complicate			
Infecții intraabdominale complicate			
Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulator (DPCA)			
<i>* Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct. 4.1.</i>			

<i>Nou-născuți și sugari cu vârsta ≤2 luni</i>	<i>Infecție</i>	<i>Doza uzuală</i>
Administrare intermitentă	Majoritatea infecțiilor	25-60 mg/kg și zi, fracționat în două prize ¹
¹ La nou-născuți și sugari cu vârsta ≤2 luni, timpul de înjumătățire plasmatică a cefazidimei poate fi de 3-4 ori mai mare decât la adulți.		

Copii

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea ceftazidimei administrate sub formă de perfuzie continuă la nou-născuți și sugari cu vârsta ≤ 2 luni.

Vârstnici

Având în vedere clearance-ul scăzut al ceftazidimei corelat cu înaintarea în vârstă, la pacienții vârstnici doza zilnică nu trebuie să depășească, în mod normal, 3 g ceftazidimă, în special la pacienții cu vârsta peste 80 de ani.

Insuficiență hepatică

Datele disponibile nu indică necesitatea ajustării dozei în caz de insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date din studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi, de asemenea, pct. 5.2). Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Insuficiență renală

Ceftazidima se elimină nemodificată pe cale renală. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie redusă (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Trebuie administrată o doză inițială de 1 g. Dozele de întreținere trebuie stabilite în funcție de clearance-ul creatininei:

Doza de ceftazidimă recomandată pentru tratamentul de întreținere în caz de insuficiență renală – perfuzie intermitentă

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

<i>Clearance-ul creatininei (ml/minut)</i>	<i>Creatininemie (aproximativ) $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Doză unitară de ceftazidimă recomandată (g)</i>	<i>Intervalul dintre administrarea dozelor (ore)</i>
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

La pacienții cu infecții severe, doza unitară din tabelul de mai sus trebuie crescută cu 50% sau trebuie crescută frecvența administrării dozelor.

La copii, clearance-ul creatininei trebuie ajustat în funcție de suprafața corporală sau masa musculară.

Copii cu greutate <40 kg

<i>Clearance-ul creatininei (ml/minut)**</i>	<i>Creatininemie (aproximativ) * $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Doza individuală recomandată mg/kg corp</i>	<i>Intervalul dintre administrarea dozelor (ore)</i>
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
* Valorile creatininemiei sunt orientative și este posibil să nu indice exact același nivel de reducere pentru toți pacienții cu disfuncție renală.			
** Estimat pe baza suprafeței corporale sau măsurat.			

Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Doza de ceftazidimă recomandată pentru tratamentul de întreținere în caz de insuficiență renală – perfuzie continuă

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

<i>Clearance-ul creatininei (ml/minut)</i>	<i>Creatininemie (aproximativ) $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Intervalul dintre administrarea dozelor (ore)</i>
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Doza de încărcare este de 2 g, urmată de administrarea dozei de 1 g până la 3 g /24 de ore
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Doza de încărcare este de 2 g urmată de administrarea dozei de 1 g/24 de ore
≤ 15	>350 ($>4,0$)	Nu este evaluată

Alegerea dozei trebuie efectuată cu prudență. Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Copii cu greutate <40 kg

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea ceftazidimei administrată sub formă de perfuzie continuă la copii cu insuficiență renală și greutate <40 kg. Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Dacă se administrează sub formă de perfuzie continuă la copii cu insuficiență renală, clearance-ul creatininei trebuie ajustat în funcție de suprafața corporală sau masa musculară a copilului

Hemodializă

Timpul de înjumătățire plasmatică în timpul hemodializei variază între 3 și 5 ore.

După fiecare ședință de hemodializă trebuie repetată administrarea dozei de întreținere de ceftazidimă recomandată în tabelul de mai sus.

Dializă peritoneală

Ceftazidima poate fi utilizată în timpul dializei peritoneale și dializei peritoneale continue ambulatorii (DPCA).

Pe lângă administrarea intravenoasă, ceftazidima poate fi introdusă în lichidul pentru dializă (de regulă 125 până la 250 mg la 2 l soluție de dializă).

La pacienții cu insuficiență renală hemodializați arteriovenos continuu sau cu hemofiltrare cu flux crescut din unitățile de terapie intensivă: 1 g pe zi în doză unică sau fracționată. În cazul utilizării hemofiltrării cu flux scăzut, se recomandă ca dozele să fie cele recomandate în cazul insuficienței renale.

La pacienții cu hemofiltrare venovenosă și hemodializă venovenosă, dozele recomandate sunt cele din tabelele de mai jos.

Doza recomandată în caz de hemofiltrare veno-venoasă continuă

Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/minut)	Doza de întreținere (mg) pentru o rată de ultrafiltrare (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 Doza de întreținere trebuie administrată la interval de 12 ore.

Doza recomandată în caz de hemodializă veno-venoasă continuă

Funcția renală reziduală (clearance-	Doza de întreținere (mg) pentru un dializat cu debit de ¹ :					
	1,0 litru/oră			2,0 litri/oră		
	Rata de ultrafiltrare (litri/oră)			Rata de ultrafiltrare (litri/oră)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0

ul creatininei în ml/minut)						
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
¹ Doza de întreținere trebuie administrată la interval de 12 ore.						

Mod de administrare

Doza depinde de severitatea infecției, sensibilitatea agentului patogen, localizarea și tipul infecției, vârsta și statusul funcției renale ale pacientului.

Alfagem trebuie administrat injectabil intravenos sau în perfuzie, sau intramuscular profund. Locurile recomandate pentru injectarea intramusculară sunt cadranul superoextern al mușchiului gluteus maximus sau fața laterală a coapsei. Soluția de Alfagem poate fi administrată direct în venă sau poate fi introdusă în linia de perfuzie la pacienții cărora li se administrează parenteral lichide. Calea de administrare standard recomandată este cea intravenoasă, prin injectare intermitentă sau perfuzie continuă. Administrarea intramusculară trebuie utilizată numai atunci când nu se poate folosi calea intravenoasă sau este mai puțin adecvată pentru pacient.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ceftazidimă, alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică) la orice antibiotic beta-lactamic (peniciline, monobactami și carbapeneme).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și uneori letale. În caz de reacții de hipersensibilitate severe tratamentul cu ceftazidimă trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiate măsurile de urgență corespunzătoare.

Anterior inițierii tratamentului, trebuie stabilit dacă pacientul prezintă în antecedente reacții severe de hipersensibilitate la ceftazidimă, alte cefalosporine sau orice tip de antibiotice beta-lactamice. Este necesară prudență în cazul administrării ceftazidimei la pacienți cu antecedente de reacții non-severe de hipersensibilitate la alte antibiotice beta-lactamice.

Reacții cutanate severe

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot duce chiar la deces, au fost raportate cu frecvență necunoscută în asociere cu tratamentul cu ceftazidimă. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate și trebuie atent monitorizați. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu ceftazidimă trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, cum ar fi SJS, NET, DRESS sau PEGA, la utilizarea ceftazidimei, tratamentul cu ceftazidimă nu trebuie reluat la acest pacient în niciun moment.

Spectru de activitate

Ceftazidima are spectru de activitate antibacteriană limitat. Nu se recomandă utilizarea ceftazidimei ca medicament unic pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care microorganismul patogen este cunoscut ca fiind sensibil la ceftazidimă sau există o probabilitate foarte mare ca microorganismul patogen să fie sensibil la ceftazidimă. Acest raționament se aplică în special atunci când se intenționează administrarea la pacienți cu bacteriemie sau meningită bacteriană, infecții cutanate și ale țesuturilor moi și infecții osoase și articulare. În plus, ceftazidima este susceptibilă de a fi hidrolizată de câteva betalactamaze cu spectru larg (BLSL). Prin urmare, atunci când ceftazidima este selectată pentru tratament, trebuie luate în considerare microorganismele producătoare de BLSL.

Colita pseudomembranoasă

Colita asociată antibioticelor și colita pseudomembranoasă au fost raportate în asociere cu aproape toate tipurile de antibiotice, incluzând ceftazidima, și pot varia ca severitate de la ușoară până la reacții care pot pune în pericol viața. Prin urmare, este important ca acest diagnostic să fie avut în vedere la pacienții care dezvoltă diaree în timpul sau după administrarea ceftazidimei (vezi pct. 4.8). Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu ceftazidimă și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridium difficile*. Este contraindicată administrarea medicamentelor care inhibă peristaltismul intestinal.

Funcția renală

Tratamentul concomitent cu doze mari de cefalosporine sau cu medicamente nefrotoxice, cum sunt, de exemplu, aminoglicozide sau diuretice puternice (de exemplu, furosemid) poate afecta funcția renală. Ceftazidima este eliminată pe cale renală; prin urmare, dozele trebuie reduse în funcție de gradul de insuficiență renală. Pentru siguranță și eficacitate pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție. Sechele neurologice au fost raportate ocazional când doza nu a fost redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Înmulțirea microorganismelor non-susceptibile

Utilizarea de lungă durată poate determina înmulțirea microorganismelor non-susceptibile (de exemplu, enterococi, fungi), fapt care poate impune întreruperea tratamentului sau adoptarea altor măsuri corespunzătoare. Este esențială evaluarea periodică a pacienților.

Interferențe cu testele și analizele de laborator

Ceftazidima nu interferează cu testele enzimaticice pentru glicozurie, însă pot apărea ușoare interferențe (fals-pozitiv) cu metodele bazate pe reducerea cuprului (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima nu interferează cu dozarea creatininei cu picrat alcalin.

Pozitivarea testului Coombs în asociere cu utilizarea ceftazidimei la aproximativ 5% din pacienți poate determina interferențe în testul de compatibilitate încrucișată a sângelui.

Conținutul de sodiu

Informații importante despre unul dintre excipienții soluției cu ceftazidimă:

Alfagem 1 g conține sodiu 52 mg (2,26 mmol) per flacon, echivalent cu 2,6% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Alfagem 2 g conține sodiu 104 mg (4,52 mmol) per flacon, echivalent cu 5,2% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii de interacțiune numai cu probenecid și furosemid.

Administrarea concomitentă de doze mari împreună cu medicamente nefrotoxice poate afecta funcția renală (vezi pct 4.4).

Cloramfenicolul antagonizează *in vitro* ceftazidima și alte cefalosporine. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută, dar dacă se propune administrarea ceftazidimei în asociere cu cloramfenicol, trebuie luat în considerare acest posibil antagonism.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceftazidimei la gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Ceftazidima trebuie prescrisă la gravide numai dacă beneficiile depășesc riscul.

Alăptarea

Ceftazidima se excretă în laptele uman în cantități mici, dar la utilizarea de ceftazidimă în doze terapeutice nu se anticipează apariția de efecte la sugar. Ceftazidima poate fi utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date disponibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară reacții adverse (de exemplu, amețelă), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt eozinofilie, trombocitoză, flebită sau tromboflebită în caz de administrare intravenoasă, diaree, creșteri tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, erupții cutanate maculopapulare sau urticariene, durere și/sau inflamație după injectare intramusculară și pozitivarea testului Coombs.

Date din studii clinice sponsorizate sau nesponsorizate au fost utilizate pentru a determina incidența reacțiilor adverse frecvente și mai puțin frecvente. Incidența celorlalte reacții adverse a fost determinată în principal din datele după punerea pe piață și se referă mai curând la rata de raportare decât la frecvența reală. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză (inclusiv vaginală și orală)		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Eozinofilie Trombocitoză	Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie		Agranulocitoză Anemie hemolitică Limfocitoză
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				Anafilaxie (incluzând bronhospasm)

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
				și/sau hipotensiune arterială) (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee Amețeli		Sechele neurologice ¹ Parestezie
<i>Tulburări vasculare</i>	Flebită sau tromboflebită în caz de administrare intravenoasă			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree	Diaree asociată cu utilizarea de antibiotice și colită ² (vezi pct. 4.4) Durere abdominală Greață Vărsături		Gust neplăcut
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Creștere tranzitorie a valorilor serice a uneia sau mai multor enzime hepatice ³			Icter
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupții maculopapulare sau urticariene	Prurit		Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf Angioedem Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁴
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Creșteri tranzitorii ale uremiei, azotului ureic din sânge și/sau creatininemiei	Nefrită interstițială Insuficiență renală acută	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Durere și/sau inflamație după injectarea intramusculară	Febră		

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Investigații diagnostice</i>	Test Coombs pozitiv ⁵			
¹ S-au raportat sechele neurologice incluzând tremor, mioclonie, convulsii, encefalopatie și comă la pacienți cu insuficiență renală la care nu s-a redus în mod corespunzător doza de ceftazidimă. ² Diareea și colita pot fi asociate cu <i>Clostridium difficile</i> și se pot prezenta sub formă de colită pseudomembranoasă. ³ ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT, fosfatază alcalină. ⁴ Au existat raportări rare în care DRESS s-a asociat cu ceftazidimă. ⁵ Pozitivarea testului Combs s-a observat la aproximativ 5% dintre pacienți și poate interfera cu testul de compatibilitate încrucișată a sângelui.				

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina sechele neurologice, incluzând encefalopatie, convulsii și comă. Simptome de supradozaj pot să apară în cazul în care doza nu este redusă corespunzător la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4). Concentrația plasmatică a ceftazidimei poate fi redusă prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic. Cefalosporine de generația a treia, codul ATC: J01DD02

Mecanism de acțiune

Ceftazidima inhibă sinteza peretelui bacterian, după atașarea de proteinele care leagă penicilina (PLP). Astfel inhibă biosinteza peretelui celular (peptidoglican), care determină liza și apoptoza celulei bacteriene.

Relația FC/FD

În cazul cefalosporinelor, s-a demonstrat că cel mai important indice de farmacocinetică - farmacodinamie care se corelează cu eficacitatea *in vivo* este procentul din intervalul dintre administrarea dozelor în care concentrația de medicament nelegat se menține peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) a ceftazidimei pentru fiecare specie în parte (adică, %T>CMI).

Mecanism de rezistență

Rezistența bacteriană la ceftazidimă poate să apară prin unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

- hidroliza de către beta-lactamaze. Cefotaximă poate fi hidrolizată eficient de către anumite betalactamaze cu spectru larg (BLSL), incluzând familia SHV de BLSL și enzimele de tip AmpC care pot fi induse sau inhibitate constant la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ
- afinitate scăzută a proteinelor care leagă penicilina pentru cefotaximă
- absența permeabilității membranei exterioare, care restricționează pătrunderea cefotaximei la nivelul proteinelor care leagă penicilina din microorganismele Gram-negativ
- mecanisme bacteriene de tip pompe de eflux.

Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CIM) recomandate de către European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sunt menționate pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente (European Medicines Agency - EMA):

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

Sensibilitatea microbiologică

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru specii selecționate și sunt necesare informații locale despre rezistență, mai ales în cazul tratamentului pentru infecții severe. Dacă este necesar, se va solicita sfatul specialistului în cazul în care prevalența locală a rezistenței face ca utilitatea medicamentului să fie pusă sub semnul îndoielii, cel puțin în cazul unor tipuri de infecții.

<u>Specii frecvent sensibile</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (altele)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (altele)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{††} Viridans group streptococcus
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ:</u>

<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Microorganisme cu rezistență înăscută</i>
Bacterii aerobe Gram-pozitiv: <i>Enterococcus</i> spp. inclusiv <i>Enterococcus faecalis</i> și <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv: <i>Clostridioides difficile</i>
Microorganisme anaerobe Gram-negativ: <i>Bacteroides</i> spp. (multe tulpini de <i>Bacteroides fragilis</i> sunt rezistente)
Altele: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[£] Se consideră că <i>S. aureus</i> metilino-sensibil are sensibilitate înăscută scăzută la cefazidimă. Toate tulpinile de <i>S. aureus</i> metilino-rezistent sunt rezistente la cefazidimă. ^{££} Se anticipează că <i>S. pneumoniae</i> cu sensibilitate intermediară sau rezistent la penicilină să prezinte cel puțin sensibilitate redusă la cefazidimă. ⁺ Rate înalte de rezistență au fost observate în una sau mai multe zone/țări/regiuni din cadrul UE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară a unor doze de 500 mg, respectiv 1 g de cefazidimă, concentrațiile plasmatice maxime de 18 mg/l, respectiv 37 mg/l sunt atinse rapid. După 5 minute de la injectarea intravenoasă în bolus a 500 mg, 1 g sau 2 g, concentrațiile plasmatice sunt de 46 mg/l, 87 mg/l, respectiv 170 mg/l. Cinetica cefazidimei este liniară în intervalul de doze unice de la 0,5 la 2 g, după administrare intravenoasă sau intramusculară.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a cefazidimei este redusă, sub 10%. Concentrații mai mari decât CMI pot fi atinse pentru microorganismele întâlnite în mod obișnuit în țesuturi precum oase, inimă, bilă, spută, umoarea apoasă, lichid sinovial, pleural și peritoneal. Cefazidima traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele uman. Traversarea barierei hematoencefalice intacte este redusă, realizându-se concentrații scăzute de cefazidimă în lichidul cefalorahidian (LCR), în absența inflamației. Cu toate acestea, când meningele este inflamă, în LCR se ating concentrații de 4-20 mg/l sau mai mari.

Metabolizare

Cefazidima nu se metabolizează.

Eliminare

După administrare pe cale parenterală, concentrațiile plasmatice scad cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore. Cefazidima se excretă sub formă nemodificată în urină, prin filtrare glomerulară; aproximativ 80-90% din doză se regăsește în urină în 24 de ore. Mai puțin de 1% se excretă prin bilă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea cefazidimei este scăzută la pacienții cu insuficiență renală și doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Prezența insuficienței hepatice ușoare până la moderată nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii cefazidimei la persoanele cărora li s-a administrat intravenos o doză de 2 g, la interval de 8 ore, timp de 5 zile, cu condiția ca funcția renală să nu fi fost afectată (vezi pct 4.2).

Vârstnici

Clearance-ul redus observat la pacienții vârstnici este determinat în principal de scăderea corelată cu vârsta a clearance-ului renal al cefotaximei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 3,5 și 4 ore după utilizarea în doză unică sau repetată, timp de 7 zile, a unor doze de 2 g administrate injectabil în bolus i.v. de două ori pe zi la pacienți cu vârsta de 80 de ani sau peste.

Copii

La nou-născuții la termen sau prematuri, timpul de înjumătățire al cefotaximei este prelungit cu 4,5 până la 7,5 ore, după administrarea unor doze cuprinse între 25 și 30 mg/kg. Cu toate acestea, la vârsta de 2 luni, timpul de înjumătățire se situează în intervalul pentru adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu cefotaximă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Cefotaxima este mai puțin stabilă în soluție de bicarbonat de sodiu, decât în alte soluții intravenoase. Soluția de bicarbonat de sodiu nu este recomandată ca solvent. Cefotaxima și aminoglicozidele nu trebuie amestecate în aceeași seringă sau linie de perfuzie. A fost raportată precipitarea soluției atunci când se adaugă vancomicină în soluția de cefotaximă.

De aceea, se recomandă ca între administrările acestor două substanțe, dacă se folosește aceeași seringă sau linie de administrare, acestea să fie clătite.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

36 de luni

Soluția reconstituită (pentru injectare intravenoasă sau înainte de diluare pentru perfuzie)

Stabilitatea chimică și fizică a soluției preparate a fost demonstrată în următoarele condiții: timp de 4 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C când este dizolvat în apă pentru preparate injectabile sau lidocaină 0,5% și 1%.

Diluarea medicamentului pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică a soluției preparate a fost demonstrată în următoarele condiții:

- timp de 4 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C, când pulberea este dizolvată în clorură de sodiu 0,9%, soluție Hartmann, Dextran 10% în glucoză 5%, Dextran 10% în NaCl 0,9%.
- timp de 4 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C când pulberea este dizolvată în lactat de sodiu 1/6 M (doar pentru concentrații 20 mg/ml – 40 mg/ml)
- timp de 4 ore la 25 °C și timp de 1 zi la 5±3 °C când pulberea este dizolvată în glucoză 10%
- timp de 6 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C când pulberea este dizolvată în glucoză 5%, NaCl 0,18% + glucoză 4%.
- timp de 6 ore la 25°C și timp de 1 zi la 5±3°C când pulberea este dizolvată în NaCl 0,45% + glucoză 5%, NaCl 0,9% + glucoză 5%.
- timp de 9 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C când pulberea este dizolvată în Dextran 6% +NaCl 0,9% (doar pentru concentrații 20 mg/ml – 40 mg/ml)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru soluția reconstituită a fost demonstrată timp de 4 ore la 25 °C și timp de 2 zile la 5±3 °C. Din punct de vedere microbiologic, soluțiile reconstituite și diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 12 ore la temperaturi cuprinse între 2-8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire/diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă tip III, capacitate 20 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilate cu capsă din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pe măsură ce pulberea se dizolvă, se eliberează dioxid de carbon și în flacon se creează o presiune pozitivă. Bulele mici de dioxid de carbon din soluția reconstituită pot fi ignorate.

Instrucțiuni pentru reconstituire

A se vedea tabelul de mai jos pentru volumele care se adaugă și concentrațiile soluțiilor - poate fi util atunci când sunt necesare doze fracționate.

Pentru soluția injectabilă

Forma de prezentare	Cantitatea de solvent care se adaugă (ml)	Concentrația aproximativă (mg/ml)
1 g Intramuscular Bolus intravenos	3 ml 10 ml	260 90
2 g Bolus intravenos	10 ml	170

Notă:

- Volumul rezultat al soluției de cefazidimă în mediul de reconstituire este crescut datorită factorului de înlocuire al medicamentului, rezultând concentrațiile în mg/ml prezentate în tabelul de mai sus.

Pentru soluția perfuzabilă

Forma de prezentare	Cantitatea de solvent care se adaugă (ml)	Concentrația aproximativă (mg/ml)
1 g Perfuzie intravenoasă	50 ml*	20
2 g Perfuzie intravenoasă	50 ml*	40

* Diluarea trebuie efectuată în două etape.

Notă:

Volumul rezultat al soluției de cefotaximă în mediul de reconstituire este crescut datorită factorului de înlocuire al medicamentului, rezultând concentrațiile în mg/ml prezentate în tabelul de mai sus.

Culoarea soluțiilor reconstituite este de la galben-deschis până la culoarea chihlimbarului, în funcție de concentrație, solventul utilizat pentru reconstituire și condițiile de păstrare. Conform recomandărilor oficiale, aceste variații de culoare nu afectează potența medicamentului.

Cefotaxima la concentrații între 1 mg/ml și 40 mg/ml este compatibilă cu:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție injectabilă de lactat de sodiu 1/6 M
- Soluție perfuzabilă Ringer
- Soluție injectabilă compusă de lactat de sodiu (soluție Hartmann)
- Soluție injectabilă de glucoză 5%
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,18% și glucoză 4%
- Soluție injectabilă de glucoză 10%
- Soluție injectabilă de Dextran 40 10% și clorură de sodiu 0,9%
- Soluție injectabilă de Dextran 40 10% și glucoză 5%
- Soluție injectabilă de Dextran 70 6% și clorură de sodiu 0,9%

În cazul concentrațiilor detaliate în tabelul de mai sus, cefotaxima se poate reconstitui pentru administrare intramusculară cu soluție injectabilă de clorhidrat de lidocaină 0,5% sau 1%.

Prepararea soluției pentru injectare în bolus

1. Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se adaugă prin injectare cantitatea recomandată de solvent. Vidul poate ajuta la introducerea solventului. Se îndepărtează acul seringii.
2. Se agită pentru dizolvare: se eliberează dioxidul de carbon și se obține o soluție limpede după 1 până la 2 minute.
3. Se întoarce flaconul. Cu pistonul seringii complet apăsător, se introduce acul prin capacul flaconului și se extrage întregul volum de soluție în seringă (presiunea din flacon poate ajuta extragerea). Asigurați-vă că acul rămâne în soluție și că nu pătrunde în spațiul dintre soluție și capac. Soluția extrasă poate conține bule mici de dioxid de carbon; acestea pot fi ignorate.

Aceste soluții se administrează direct în venă sau pot fi introduse în linia de perfuzie la pacienții cărora li se administrează parenteral lichide. Cefotaxima este compatibilă cu soluțiile intravenoase enumerate mai sus.

Prepararea soluțiilor pentru perfuzare intravenoasă

Prepararea se efectuează utilizând în total 50 ml de solvent compatibil (menționat mai sus), adăugat în DOUĂ etape conform instrucțiunilor de mai jos.

1. Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se adaugă prin injectare 10 ml de solvent.
2. Se extrage acul și se agită flaconul, până la obținerea unei soluții limpezi.
3. Nu se introduce un ac pentru scoaterea gazului decât după dizolvarea pulberii. Se introduce un ac pentru scoaterea gazului prin capacul flaconului, pentru a elibera presiunea din flacon.
4. Se transferă soluția reconstituită în dispozitivul final de administrare (de exemplu, mini-pungă sau set de tip biuretă) până la obținerea unui volum total de 50 ml și se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 până la 30 minute.

Notă: Pentru a păstra sterilitatea medicamentului, este important să nu se introducă acul pentru scoaterea gazului înainte ca medicamentul să fie dizolvat.

Orice soluție reziduală de antibiotic trebuie eliminată.

Se administrează în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

16092/2025/01-02
16093/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025