

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceftazidimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Ceftazidimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ceftazidimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ceftazidimă 1 g (sub formă de pentahidrat) cu carbonat de sodiu (121 mg per gram de ceftazidimă).

Ceftazidimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține ceftazidimă 2 g (sub formă de pentahidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Ceftazidimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține sodiu 52,44 mg (2,28 mmol) per flacon.

Ceftazidimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare flacon conține sodiu 104,88 mg (4,56 mmol) per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă
Soluția are un pH de 6,41 și o osmolalitate de 341 mOsm/kg.

Flacoane care conțin pulbere de culoare albă sau galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament

Ceftazidimă AptaPharma 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 bacteremie care apare în asociere cu, sau este suspiciată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Ceftazidima poate fi utilizată în tratamentul pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspiciată a fi determinată de o infecție bacteriană.

Prevenție

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 concomitent 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

Tabel 1: Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

| <i>Administrare intermitentă</i> | |
|--|--|
| Infecție | Doză pentru administrare |
| Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică | 100 până la 150 mg/kg și zi la fiecare 8 ore, maxim 9 g pe zi ¹ |
| Neutropenie febrilă | 2 g la fiecare 8 ore |
| Pneumonie nosocomială | |
| Meningită bacteriană | |
| Bacteriemie* | |
| Infecții osteoarticulare | 1-2 g la fiecare 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 fiecare 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 | |
| <i>Perfuzie continuă</i> | |

| Infecție | Doza pentru administrare |
|--|---|
| Neutropenie febrilă | Doză de încărcare de 2 g urmată de perfuzie continuă cu 4 până la 6 g la fiecare 24 de ore ¹ |
| Pneumonie nosocomială | |
| Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică | |
| Meningită bacteriană | |
| Bacteriemie* | |
| Infecții osteo-articulare | |
| 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) | |
| 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. | |

Tabel 2: Copii cu greutate < 40 kg

| Copii și sugari cu vârsta > 2 luni și copii cu greutate < 40 kg | Infecție | Doză uzuală |
|---|---|--|
| <i>Administrare intermitentă</i> | | |
| | Infecții ale tractului urinar complicate | 100-150 mg/kg și zi fracționat în trei prize, maxim 6 g pe zi |
| | Otită medie cronică supurată | |
| | Otită medie externă malignă | |
| | Copii cu neutropenie | 150 mg/kg și zi fracționat în trei Infecții bronhopulmonare în prize, maxim 6 g pe zi |
| | Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică | |
| | Meningită bacteriană | |
| | Bacteriemie* | |
| | Infecții osteoarticulare | 100 – 150 mg/kg/day în trei prize, maxim 6 g pe 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 perfuzie continuă cu 100-200 mg/kg și zi, maxim 6 g pe 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) | |
| Nou-născuți și sugari cu vârsta ≤ de 2 luni | Infecție | Doză uzuală |
| <i>Administrare intermitentă</i> | | |
| | 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 ceftazidimei poate fi de 3-4 ori mai mare decât la adulți. * Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct. 4.1. | | |

Copii

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea Ceftazidimă AptaPharma administrat continuu în perfuzie, la nou-născuți și sugari cu vârsta ≤ 2 luni.

Vârstnici

Având în vedere clearance-ul scăzut corelat cu înaintarea în vârstă al ceftazidimei 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 renal. 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:

Tabel 3: Doza de Ceftazidimă AptaPharma recomandată pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu insuficiență renală – perfuzie intermitentă

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

| Clearance-ul creatininei (ml/min) | Creatininemie (aproximativ) micromol/l (mg/dl) | Doză unitară (g) de Ceftamil recomandată (g) | Intervalul dintre doze (ore) |
|-----------------------------------|--|--|------------------------------|
| 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

| Clearance-ul creatininei (ml/min)** | Creatininemie (aproximativ)* micromol/l (mg/dl) | Doza individuală recomandată mg/kg corp | Intervalul dintre doze (ore) |
|-------------------------------------|---|---|------------------------------|
| 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.

Tabel 4: Doza de Cefazidimă AptaPharma recomandată pentru întreținere, în insuficiență renală – perfuzie continuă

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

| Clearance-ul creatininei (ml/min) | Creatininemie (aproximativ) micromol/l (mg/dl) | Intervalul dintre doze (ore) |
|-----------------------------------|--|--|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Doza de încărcare este de 2 g urmată 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 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 Cefazidimă AptaPharma, administrat în perfuzie continuă la copii cu insuficiență renală și greutate < 40 kg. Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Dacă se administrează Ceftazidimă AptaPharma în 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 tabelele 5 și 6 de mai jos.

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 – 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: 1g 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 5 și 6 de mai jos.

Tabel 5: Doza de ceftazidimă recomandată în hemofiltrarea venovenosă continuă

| Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/min) | 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 fiecare 12 ore.

Tabel 6: Doza recomandată în hemodializa venovenosă continuă

| Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/min) | 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 |
| 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 fiecare 12 ore. | | | | | | |

Mod de administrare

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

Ceftazidimă AptaPharma 1 g trebuie administrat injectabil intravenos sau în perfuzie, sau intramuscular profund. Locurile recomandate pentru injectarea intramusculară sunt cadranul supero-extern al mușchiului gluteus maximus sau fața laterală a coapsei. Soluția Ceftazidimă AptaPharma 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.

Ceftazidimă AptaPharma 2 g trebuie administrat injectabil intravenos sau în perfuzie. Soluția Ceftazidimă AptaPharma 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.

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 betalactamic (peniciline, monobactami și carbapenemi).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Similar altor antibiotice beta-lactamice, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și uneori fatale. 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 antecedentele 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.

Spectru de activitate

Ceftazidima are spectru de activitate antibacteriană limitat. Nu se recomandă utilizarea ceftazidimei ca medicație unică 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 bacteremie 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 exemplul aminoglicozide sau diuretice puternice (de exemplu furosemida) poate afecta funcția renală.

Ceftazidima este eliminată renal; 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 rezistente

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

Interferențe cu testele și analizele de laborator

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

Administrarea de sodiu

Ceftazidimă AptaPharma 1 g

Acest medicament conține sodiu 52,44 mg per 1 g, echivalent cu 2,62% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Ceftazidimă AptaPharma 2 g

Acest medicament conține sodiu 104,88 mg per 2 g, echivalent cu 5,24% din doza zilnică maximă de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Tratamentul concomitent cu doze mari și medicamente nefrotoxice poate afecta funcția renală (vezi pct 4.4).

Cloramfenicolul antagonizează *in vitro* ceftazidima și alte cefalosporine. Relevanța clinică a acestei observații este necunoscută, 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).

Ceftazidimă AptaPharma trebuie prescris la gravide numai dacă beneficiile depășesc riscul.

Alăptarea

Ceftazidimă se excretă în laptele uman în cantități mici, dar la doze terapeutice ale ceftazidimei nu se anticipează apariția de efecte la sugar. Ceftazidimă 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 la administrare intravenoasă, diaree, creșteri tranzitorii ale concentrațiilor plasmaticice 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 |
|--|-----------------------------|--|--------------------|--|
| Infecții și infestări | | Candidoză (inclusiv vaginală și orală) | | |
| Tulburări hematologice și limfatice | Eozinofilie Trombocitoză | Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie | | Agranulocitoză Anemie hemolitică Limfocitoză |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | Anafilaxie (incluzând bronhospasm și/sau hipotensiune arterială) (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee Amețeli | | Sechele neurologice ¹ Parestizie |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Tulburări vasculare | Flebită sau tromboflebită la administrarea intravenoasă | | | |
| Tulburări gastrointestinale | Diaree | Colită ² (vezi pct. 4.4) Durere abdominală Greață Vărsături | | Gust neplăcut |
| Tulburări hepatobiliare | Creșterea tranzitorie a valorilor serice a uneia sau mai multor enzime hepatice ³ | | | Icter |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupții maculopapulare sau urticariene | Prurit | | Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem multiform Angioedem Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁴ |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Creșteri tranzitorii ale uremiei, azotului uric din sânge și/sau creatininemiei | Nefrită interstițială Insuficiență renală acută | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Durere și/sau inflamație după injectarea intramusculară | Febră | | |
| Investigații diagnostice | 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 Ceftamil.

² Diareea și colita pot fi asociate cu *Clostridium difficile* și se poate 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 ceftazidina

⁵ Pozitivarea testului Coombs 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 prin intermediul sistemului

național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

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: Alte antibiotice beta-lactamice, 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 dintre FC/FD

În cazul cefalosporinelor, s-a demonstrat că cel mai important indice de farmacocinetică - farmacodinamic care se corelează cu eficacitatea *in vivo* este procentul din intervalul de dozaj 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. Ceftazidima poate fi hidrolizată eficient de către anumite beta-lactamaze cu spectru larg (BLSL), incluzând familia SHV de BLSL și enzimele de tip AmpC care pot fi induse sau inhibate constant la anumite specii bacteriene aerobe Gram-negativ
- afinitate scăzută a proteinelor care leagă penicilina pentru ceftazidimă
- absența permeabilității membranei exterioare, care restricționează pătrunderea ceftazidimei 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 (CMI) recomandate de EUCAST (2019-01-01, v9.0)(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt următoarele:

| Microorganism | Valori critice (mg/l) | |
|--|-----------------------|-------|
| | S (≤) | R (>) |
| Enterobacteriaceae | 1 | 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹ | 8 | 8 |

| | | |
|--|---|---|
| Aeromonas spp. | 1 | 4 |
| Valori critice ² nelegate de specie | 4 | 8 |

S=sensibil, R=rezistent.

¹Valorile critice raportate la dozele terapeutice mari (2 g x 3 iv).

²Valorile critice nelegate de specie au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor specifice. Ele sunt utilizate numai pentru speciile care nu sunt menționate în tabel sau în notele explicative.

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.

| |
|---|
| Specii frecvent sensibile |
| <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> Proteus spp (alte)Providencia spp. |
| Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Klebsiella spp (other) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Serratia spp <i>Morganella morganii</i> |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{ff} Viridans group streptococcus |
| <u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv:</u> <i>Clostridium perfringens</i> Peptostreptococcus spp. |
| <u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</u> Fusobacterium spp. |

| |
|--|
| Microorganisme cu rezistență înăscută |
| Bacterii aerobe Gram-pozitiv: Enterococcus spp including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp |
| Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv: <i>Clostridium difficile</i> |
| Microorganisme anaerobe Gram-negativ: <i>Bacteroides</i> spp. (many strains of <i>Bacteroides fragilis</i> are resistant). |
| Altele: <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp |
| <p>£ Se consideră că <i>S. aureus</i> metilino-sensibil are sensibilitate înăscută scăzută la ceftazidimă. Toate tulpinile de <i>S. aureus</i> metilino-rezistent sunt rezistente la ceftazidimă.</p> <p>££ Se anticipează ca <i>S. pneumoniae</i> cu sensibilitate intermediară sau rezistent la penicilină să prezinte cel puțin sensibilitate redusă la ceftazidimă.</p> <p>+ Rate înalte de rezistență au fost observate în una sau mai multe zone/țări/regiuni din cadrul UE.</p> |

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuire

Legarea de proteinele plasmatiche este redusă, sub 10%. Concentrații de ceftazidimă mai mari decât CMI pot fi atinse pentru microorganismele frecvente în țesuturi precum oase, inimă, bilă, spută, umoarea apoasă, lichidul sinovial, pleural și peritoneal. Ceftazidima traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele uman. Traversarea barierei hematoencefalice intacte este slabă, realizându-se concentrații scăzute de ceftazidimă în lichidul cefalorahidian (LCR) în absența inflamației. Cu toate acestea, concentrații de 4-20 mg/l sau mai mari se realizează în LCR când meningele este inflamată.

Metabolizare

Ceftazidima nu se metabolizează.

Eliminare

După administrare pe cale parenterală concentrațiile plasmatiche scad cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore. Ceftazidima 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 ceftazidimei 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 ceftazidimei la persoane 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 s-a datorat în principal scăderii corelate cu vârsta a clearance-ului renal al ceftazidimei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 3,5 și 4 ore după administrare în doză unică sau repetată timp de 7 zile, a unor doze de 2 g injectabil în bolus i.v. de două ori pe zi la pacienți cu vârsta de 80 de ani sau peste.

Copii

Timpul de înjumătățire al ceftazidimei este prelungit la nou-născuții la termen sau prematuri cu 4,5-7,5 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 ceftazidimă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Ceftazidimă AptaPharma este mai puțin stabilă în soluție de bicarbonat de sodiu decât în alte soluții intravenoase. Ceftazidimă AptaPharma 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 ceftazidimă. 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

Flacoane nedeschise: 3 ani.

După reconstituire/diluare pentru administrare intravenoasă: până la 24 ore. A se păstra la 2-8°C (într-un frigider).

După reconstituirea/diluarea Ceftazidimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă pentru administrare intramusculară: Medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

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

După reconstituire/diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite/diluate pentru administrare intravenoasă a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită/diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării medicamentului

devin responsabilitatea utilizatorului nu trebuie să fie, în mod normal, mai mari de 24 ore la 2°C până la 8°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ceftazidimă AptaPharma 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este ambalat în flacoane din sticlă incoloră (tip III), cu capacitatea de 10 ml, închise cu dop gri închis din cauciuc bromobutilic (tip I) și capsă flip-off din aluminiu.

Cutii cu 10 flacoane

Ceftazidimă AptaPharma 2 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este ambalat în flacoane din sticlă incoloră (tip III), cu capacitatea de 50 ml, închise cu dop gri închis din cauciuc bromobutilic (tip I) și capsă flip-off din aluminiu.

Cutii cu 5 sau 10 flacoane

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni pentru reconstituire

A se vedea tabelele 7 și 8 pentru volumele care se adaugă și concentrațiile soluțiilor, care pot fi utile atunci când sunt necesare doze fracționate

Tabel 7: Pulbere pentru soluție injectabilă

| Forma de prezentare | Cantitatea de solvent pentru reconstituirea soluției (ml) | Concentrația aproximativă (mg/ml) |
|---------------------|---|-----------------------------------|
| 1 g | | |
| Intramuscular | 3 ml | 260 |
| Bolus intravenos | 10 ml | 90 |
| 2 g | | |
| Bolus intravenos | 10 ml | 170 |

Notă:

• Volumul rezultat din soluția de ceftazidimă în mediul de reconstituire crește datorită factorului de înlocuire al produsului rezultat, prezentat în tabelul de mai sus (concentrația exprimată în mg/ml).

Ceftazidima în concentrație de 90 mg/ml este compatibilă cu:

- Apă pentru preparate injectabile
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Tabel 8: Pulbere pentru soluție perfuzabilă

| Forma de prezentare | Cantitatea de solvent pentru reconstituirea soluției (ml) | Concentrația aproximativă (mg/ml) |
|-----------------------|---|-----------------------------------|
| 1 g | | |
| Perfuzie intravenoasă | 50 ml* | 20 |
| 2 g | | |
| Perfuzie intravenoasă | 50 ml* | 40 |

**Diluția trebuie efectuată în două etape

Notă:

• Volumul rezultat din soluția de ceftazidimă în mediul de reconstituire crește datorită factorului de înlocuire al produsului rezultat, prezentat în tabelul de mai sus (concentrația exprimată în mg/ml). 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.

Ceftazidima 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 M/6 sodium lactat
- compus injectabil sodium lactat (soluție Hartmann)
- dextroză injectabilă 5%
- clorură de sodiu 0,225% și dextroză injectabilă 5%
- clorură de sodiu 0,45% și dextroză injectabilă 5%
- clorură de sodiu 0,9% și dextroză injectabilă 5%
- clorură de sodiu 0,18% și dextroză injectabilă 4%
- dextroză injectabilă 10%
- Dextran 40 injectabil 10% și clorură de sodiu injectabil 0,9%
- Dextran 40 injectabil 10% și dextroză injectabil 5%
- Dextran 70 injectabil 6% și clorură de sodiu injectabil 0,9%
- Dextran 70 injectabil 6% și dextroză injectabil 5%

La concentrații între 0,05 mg/ml și 0,25 mg/ml, ceftazidima este compatibilă cu lichidele de dializă intraperitoneală (lactat).

În cazul concentrațiilor detaliate în tabelul 7 ceftazidina se poate reconstitui cu clorhidrat de lidocaine 0,5% sau 1% pentru utilizare intramusculară.

Prepararea soluției pentru injectare în bolus

1. Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se adaugă cantitatea necesară 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 clară după 1 până la 2 minute.
3. Se întoarce flaconul. Cu pistonul seringii complet apăsat, se introduce acul prin capacul flaconului și se extrage întregul volum de soluție în seringă (presiunea din seringă poate ajuta extragerea). Asigurați-vă că acul rămâne în soluție și că nu pătrunde în spațiul capacului. Soluția extrasă poate conține mici bule 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. Ceftazidima este compatibilă cu soluțiile intravenoase enumerate mai sus.

Prepararea soluțiilor pentru administrare intravenoasă în flacoane standard (mini-pungă sau set de tip burete)

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

1. Se introduce acul seringii prin capacul flaconului și se adaugă 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 burete) până la obținerea unui volum total de 50 ml, și se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 până la 30 min.

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

Orice soluție de antibiotic reziduală trebuie eliminată.

Culoarea soluțiilor de Cefotaximă AptaPharma variază de la galben deschis la chihlimbar. Soluțiile trebuie să fie transparente și practic lipsite de particule.

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

Apta Medica Internacional d.o.o
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13057/2020/01
14294/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2020
Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022