RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETAZIM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
ETAZIM 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ETAZIM 1 g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Un flaconcino di polvere contiene:
Principio attivo: Ceftazidima pentaidrato 1,164 (pari a ceftazidima 1 g)

ETAZIM 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso
Un flaconcino di polvere contiene:
Principio attivo: Ceftazidima pentaidrato 1,164 g (pari a ceftazidima 1 g)

Eccipiente con effetti noti
ETAZIM contiene sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.
Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ETAZIM è indicato per il trattamento delle infezioni di seguito riportate negli adulti e nei bambini compresi i neonati (dalla nascita).

- Polmonite nosocomiale
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica
- Meningite batterica
- Otite media cronica suppurativa
- Otite esterna maligna
- Infezioni complicate del tratto urinario
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Infezioni complicate intra-addominali
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Peritonite associata a dialisi nei pazienti con dialisi peritoneale ambulatoriale continua (*Continuous ambulatory peritoneal dialysis*-CAPD).

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica o si sospetta essere associata, con una delle infezioni elencate di sopra.

La ceftazidima può essere utilizzata nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetta essere causata da un'infezione batterica.

La ceftazidima può essere utilizzata nella profilassi peri-operatoria di infezioni del tratto urinario di pazienti sottoposti a resezione trans-uretrale della prostata (*trans-urethral resection of the prostate*-TURP).

La scelta della ceftazidima deve tenere in considerazione il suo spettro antibatterico che è ristretto soprattutto ai batteri aerobi Gram negativi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La ceftazidima deve essere somministrata assieme ad altri agenti antibatterici ogni volta che i batteri considerati potenzialmente responsabili di infezioni non rientrino nel suo spettro di attività.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Tabella 1: Adulti e bambini ≥ 40 kg

Somministrazione intermittente	
Infezione	Dose da somministrare
Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica	da 100 a 150 mg/kg/die ogni 8 ore, fino ad un massimo di 9 g al giorno[1]
Neutropenia febbrile	2 g ogni 8 ore
Polmonite nosocomiale	
Meningite batterica	
Batteriemia*	
Infezioni delle ossa e delle articolazioni	1-2 g ogni 8 ore
Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	
Infezioni complicate intra-addominali	
Peritonite associata a dialisi nei pazienti in CAPD	
Infezioni complicate del tratto urinario	1-2 g ogni 8 ore o 12 ore
Profilassi peri-operatoria per la resezione trans-uretrale della prostata (TURP)	1 g all'induzione dell'anestesia, e una seconda dose alla rimozione del catetere
Otite media cronica suppurativa	da1 g a 2 g ogni 8 ore
Otite media maligna	
[1] Negli adulti con funzionalità renale normale sono stati usati 9 g/die senza effetti indesiderati. *Se associata, o sospetta essere associata con una delle infezioni elencate nel paragrafo 4.1.	

Neonati e bambini > di 2 mesi e bambini < di 40 kg	Infezione	Dose usuale
Somministrazione intermittente		
	Infezioni complicate del tratto urinario	100-150 mg/kg/die in tre dosi divise, fino ad un massimo di 6 g/die
	Otite media cronica suppurativa	
	Otite esterna maligna	
	Bambini neutropenici	150 mg/kg/die in tre dosi divise, fino ad un massimo 6 g/die
	Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica	
	Meningite batterica	
	Batteriemia*	
	Infezioni delle ossa e delle articolazioni	100-150 mg/kg/die in tre dosi divise, fino ad un massimo 6 g/die
	Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli	
	Infezioni complicate intra-addominali	
	Peritonite associata a dialisi nei pazienti in CAPD	

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrazione intermittente		
	Maggior parte delle infezioni	25-60 mg/kg/die in due dosi divise[1]
[1]Nei neonati e nei bambini di età ≤ ai 2 mesi, l'emivita sierica può essere da tre a quattro volte quella negli adulti. *Se associata, o sospetta essere associata con una delle infezioni elencate nel paragrafo 4.1.		

Tabella 2: Bambini < 40 kg

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Anziani
In considerazione della ridotta clearance della ceftazidima correlata all'età nei pazienti anziani, la dose giornaliera non deve normalmente superare i 3 g nei pazienti di oltre 80 anni di età.

Insufficienza epatica
I dati disponibili non indicano la necessità di un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati dagli studi nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche paragrafo 5.2). Si consiglia un attento monitoraggio clinico per la sicurezza e l'efficacia.

Insufficienza renale
La ceftazidima è escreta immodificata dal rene. Pertanto, nei pazienti con funzionalità renale compromessa il dosaggio deve essere ridotto (vedere anche paragrafo 4.4).

Una dose iniziale da carico di 1 g deve essere somministrata. Dosi di mantenimento devono essere basate sulla clearance della creatinina.

Tabella 3: Dosi di mantenimento raccomandate di ETAZIM nell'insufficienza renale – infusione intermittente

Adulti e bambini ≥ 40 kg

Clearance della creatinina (ml/min)	Creatinina sierica µmol/l (mg/dl) circa	Dose unitaria di ETAZIM raccomandata (g)	Frequenza del dosaggio (oraria)
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

Nei pazienti con infezioni gravi la dose unitaria deve essere aumentata del 50% o deve essere aumenta la frequenza del dosaggio.

Nei bambini la stima della clearance della creatinina deve essere calcolata in funzione della superficie corporea o della massa corporea magra.

Bambini < 40 kg

Clearance della creatinina (ml/min)**	Creatinina sierica µmol/l (mg/dl)*circa	Dosi individuali raccomandate mg/kg di peso corporeo	Frequenza del dosaggio (oraria)
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
*I valori di creatinina sierica si basano sulle linee guida che possono non indicare esattamente lo stesso grado di riduzione per tutti i pazienti con funzionalità renale ridotta. **Stimata sulla base della superficie corporea, o misurata.			

Si consiglia un attento monitoraggio clinico per la sicurezza e l'efficacia.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Emodialisi
I valori di emivita sierica durante l'emodialisi variano da 3 a 5 ore.

Dopo ogni periodo di emodialisi, la dose di mantenimento di ceftazidima raccomandata nella tabella qui di seguito deve essere ripetuta.

Dialisi peritoneale
La ceftazidima può essere usata nella dialisi peritoneale e nella dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Oltre all'utilizzo per via endovenosa, la ceftazidima può essere aggiunta al liquido di dialisi (di solito da 125 a 250 mg per 2 litri di soluzione di dialisi).

Per i pazienti con insufficienza renale in emodialisi continua artero-venosa o emofiltrazione ad alto flusso in unità di terapia intensiva: 1 g al giorno sia come dose singola o in dosi suddivise. Per l'emofiltrazione a basso flusso seguire il dosaggio raccomandato nell'insufficienza renale.

Per i pazienti in emofiltrazione veno-venosa ed emodialisi veno-venosa, seguire il dosaggio raccomandato nelle tabelle qui di seguito.

Tabella 5: Linee guida sul dosaggio in emofiltrazione continua veno-venosa

Funzionalità renale residua (clearance della creatinina ml/min)	Dose di mantenimento (mg) per un tasso di ultrafiltrazione (ml/min) di[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] Dose di mantenimento da somministrare ogni 12 ore.				

Tabella 6: Linee guida sul dosaggio in emodialisi continua veno-venosa

Funzionalità renale residua (clearance della creatinina ml/min)	Dose di mantenimento (mg) per un tasso di flusso dializzato di[1]:					
	1,0 litro/ora			2,0 litro/ora		
	Tasso di ultrafiltrazione (litro/ora)			Tasso di ultrafiltrazione (litri/ora)		
	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] Dose di mantenimento da somministrare ogni 12 ore.						

Modo di somministrazione
ETAZIM deve essere somministrato per iniezione endovenosa o per iniezione intramuscolare profonda. I siti di iniezione intramuscolare consigliati sono il quadrante superiore esterno del *gluteus maximus* o parte laterale della coscia. Soluzioni di ETAZIM possono essere somministrate direttamente in vena o introdotte attraverso un set infusionale se il paziente sta ricevendo liquidi per via parenterale.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La via di somministrazione standard raccomandata è quella per iniezione intermittente endovenosa. La somministrazione intramuscolare deve essere considerata solo quando la via endovenosa non è possibile o è meno appropriata per il paziente.
La dose dipende dalla gravità, dalla sensibilità, dal sito e dal tipo di infezione, dall'età e dalla funzionalità renale del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ceftazidima, a qualsiasi altra cefalosporina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Anamnesi di grave ipersensibilità (ad esempio reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (penicilline, monobattamici e carbapenemici).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti gli agenti antibatterici beta-lattamici, sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi e talvolta fatali. In caso di gravi reazioni di ipersensibilità il trattamento con ceftazidima deve essere sospeso immediatamente e devono essere instaurate misure di emergenza adeguate.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere accertato che il paziente non abbia un'anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità alla ceftazidima o ad altre cefalosporine o a qualsiasi altro tipo di agente beta-lattamico. Si deve porre particolare cautela se la ceftazidima viene somministrata a pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità non grave ad altri agenti beta-lattamici.

La ceftazidima ha uno spettro limitato di attività antibatterica. Non è idonea per l'uso come singolo agente antibatterico per il trattamento di alcuni tipi di infezioni a meno che l'agente patogeno non sia già documentato e noto essere sensibile o se esista un alto sospetto che l'agente patogeno più probabile possa essere sensibile al trattamento con ceftazidima. Ciò si applica in particolare quando si considera il trattamento di pazienti con batteriemia e quando si tratta la meningite batterica, le infezioni della cute e dei tessuti molli e le infezioni dell'osso e delle articolazioni. Inoltre, la ceftazidima è sensibile all'idrolisi di diverse beta lattamasi ad ampio spettro (*extended-spectrum beta-lactamases*-ESBLs). Pertanto si devono prendere in considerazione le informazioni sulla prevalenza di organismi che producono ESBL nel scegliere il trattamento con ceftazidina.

Colite associata ad agenti antibatterici e colite pseudo-membranosa sono state riportate con quasi tutti gli agenti antibatterici, compresa la ceftazidima e può variare in gravità da lieve a pericolosa per la vita. Pertanto, è importante prendere in considerazione tale diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o successivamente alla somministrazione di ceftazidima (vedere paragrafo 4.8). La sospensione della terapia con ceftazidima e la somministrazione di un trattamento specifico per il *Clostridium difficile* devono essere presi in considerazione. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Il trattamento concomitante con alte dosi di cefalosporine e medicinali nefrotossici quali aminoglicosidi o diuretici potenti (ad esempio furosemide) possono avere un effetto negativo sulla funzionalità renale.

La ceftazidima è eliminata per via renale, pertanto la dose deve essere ridotta in base al grado di compromissione renale. I pazienti con insufficienza renale devono essere controllati attentamente per l'efficacia e per la sicurezza. Occasionalmente sono state riportate sequele neurologiche quando la dose non è stata ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

L'uso prolungato può comportare una sovracrescita di microrganismi non sensibili (ad esempio Enterococchi, funghi) che può richiedere l'interruzione del trattamento o altre misure adeguate. E' essenziale un ripetuto controllo delle condizioni del paziente.

La ceftazidima non interferisce con i test enzimatici per la determinazione della glicosuria, ma si può verificare una leggera interferenza (falso-positivo) con i metodi basati sulla riduzione del rame (Benedict, Fehling, Clinitest).

La ceftazidima non interferisce con il test del picrato alcalino per la determinazione della creatinina.

Lo sviluppo di un test positivo di Coombs associato con l'uso di ceftazidima in circa il 5% dei pazienti può interferire con i test di compatibilità del sangue.

<u>Informazioni importanti su un eccipiente di ETAZIM</u>:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione, 1 g polvere per soluzione per infusione
ETAZIM 1 g contiene 52 mg di sodio per flaconcino.
Questo deve essere considerato per i pazienti che sono in un regime di dieta sodio controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati solo studi di interazione con probenecid e furosemide.

L'uso concomitante di alte dosi con medicinali nefrotossici può avere effetti negativi sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Il cloramfenicolo è un antagonista *in vitro* della ceftazidima e di altre cefalosporine. La rilevanza clinica di tale osservazione non è conosciuta, ma, qualora venga proposta la somministrazione concomitante di ceftazidima e cloramfenicolo, bisogna considerare la possibilità che si manifesti antagonismo tra i due antibiotici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è una quantità limitata di dati sull'uso di ceftazidima in donne in stato di gravidanza.
Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale, il parto o lo sviluppo post natale (vedere paragrafo 5.3).

ETAZIM deve essere prescritto a donne in stato di gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

Allattamento

La ceftazidima è escreta nel latte materno in piccole quantità ma alle dosi terapeutiche della ceftazidima non sono previsti effetti sui bambini allattati al seno. La ceftazidima può essere usata durante l'allattamento.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, possono verificarsi effetti indesiderati (ad esempio capogiri) che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni sono eosinofilia, trombocitosi, flebite o tromboflebite con la somministrazione endovenosa, diarrea, aumenti transitori degli enzimi epatici, rash maculopapulare o urticarioide, dolore e/o infiammazione a seguito di iniezione intramuscolare e positività al test di Coombs.

Per determinare la frequenza di effetti indesiderati comuni e non comuni sono stati utilizzati i dati provenienti da studi clinici sponsorizzati e non sponsorizzati. Le frequenze assegnate a tutti gli altri effetti indesiderati sono state determinate soprattutto sulla base dei dati di farmacovigilanza successivi all'immissione in commercio e si riferiscono alla frequenza di segnalazione piuttosto che alla frequenza reale. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza:

Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥1/100 a <1/10)
Non comune (≥1/1000 a <1/100)
Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Infezioni ed infestazioni		Candidosi (inclusa vaginite e candidasi del cavo orale)		
Patologie del sistema emolinfopo-ietico	Eosinofilia Trombocitosi	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia		Agranulocitosi Anemia emolitica Linfocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (inclusi broncospasmo e/o ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri		Sequele neurologiche[1] Parestesia
Patologie vascolari	Flebite o tromboflebite conseguenti a somministrazione endovenosa			
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Diarrea associata ad agenti antibatterici e colite[2] (vedere paragrafo 4.4) Dolore addominale Nausea Vomito		Sapore sgradevole
Patologie epatobiliari	Innalzamenti transitori di uno o più degli enzimi epatici [3]			Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash urticarioide o maculopapulare	Prurito		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema DRESS[5]
Patologie renali e urinarie		Incrementi transitori di ammoniemia, azotemia e/o creatinina sierica	Nefrite interstiziale Insufficienza renale acuta	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore e/o infiammazione dopo somministrazione intramuscolare	Febbre		
Esami diagnostici	Positività al test di Coombs [4]			

[1]Sono state riportate segnalazioni di sequele neurologiche compresi tremori, mioclonie, convulsioni,

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

encefalopatia e coma in pazienti con insufficienza renale nei quali il dosaggio di ETAZIM non era stato opportunamente ridotto.
[2]La diarrea e la colite possono essere associate alla presenza del *Clostridium difficile* e presentarsi sotto forma di colite pseudomembranosa.
[3]ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasi alcalina.
[4] Una positività al test di Coombs si sviluppa nel 5% circa dei pazienti e può interferire con i test di compatibilità del sangue.
[5] Sono stati riportati rari casi di DRESS associati al trattamento con ceftazidima

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio può portare a sequele neurologiche tra le quali encefalopatia, convulsioni e coma.

Sintomi di sovradosaggio possono verificarsi qualora la dose non venga ridotta in maniera appropriata nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I livelli sierici di ceftazidima possono essere ridotti dalla emodialisi o dalla dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico. Cefalosporine di terza generazione - codice ATC: J01DD02.
Meccanismo d'azione
La ceftazidima inibisce la sintesi della parete cellulare batterica a seguito dell'adesione alle proteine leganti la penicillina (*penicillin binding proteins* - PBP). Ciò comporta l'interruzione della biosintesi della parete cellulare (peptidoglicano) che porta alla lisi della cellula batterica e alla morte.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica
Per le cefalosporine, l'indice più importante di farmacocinetica-farmacodinamica correlato con l'efficacia *in vivo* ha dimostrato di essere la percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di dosaggio durante il quale la concentrazione di farmaco non legato alle proteine rimane al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) della ceftazidima per le singole specie batteriche bersaglio (cioè T% > MIC).

Meccanismo di resistenza
La resistenza alla ceftazidima può essere dovuta ad uno o più dei seguenti meccanismi:
- idrolisi da parte delle beta lattamasi. La ceftazidima può essere efficacemente idrolizzata dalle beta-lattamasi ad ampio spettro (*extended-spectrum beta-lactamases*-ESBLs) inclusa la famiglia SHV delle ESBLs e gli enzimi AmpC che possono essere indotti o de-repressi stabilmente in alcune specie di batteri aerobi Gram-negativi
- ridotta affinità delle proteine leganti la penicillina per la ceftazidima
- impermeabilità della membrana esterna che limita l'accesso della ceftazidima verso le proteine leganti la penicillina negli organismi Gram-negativi
- pompe di efflusso batterico.

Breakpoints
I breakpoint della Concentrazione Minima Inibente(MIC) stabiliti dal Comitato Europeo sui Test della Sensibilità Antibatterica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST) sono i seguenti:

Organismo	Breakpoints (mg/L)		
	S	**I**	**R**
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8[1]	-	> 8

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Breakpoints[2] *non correlati alla specie*	≤ 4	8	> 8

S=sensibile, I=intermedio, R=resistente.
[1]Breakpoints correlati alla terapia con alte dosi (2 g x 3).
[2]Breakpoints non correlati a specie sono stati determinati per la maggior parte sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione della MIC delle specifiche specie. Essi sono di uso solo per le specie non menzionate nella tabella o nelle note sottostanti.

Sensibilità microbiologica

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate, ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità della ceftazidima in alcuni tipi di infezioni, si dovrà consultare un esperto.

Specie comunemente sensibili
Aerobi Gram-positivi: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Aerobi Gram-negativi: *Citrobacter koseri* *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. (altri) *Providencia* spp.
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema
Aerobi Gram-negativi: *Acinetobacter baumannii £+* *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* spp. (altri) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Morganella morganii*
Aerobi Gram-positivi: *Staphylococcus aureus£* *Streptococcus pneumoniae ££*
Anaerobi Gram-positivi: *Clostridium perfringens* *Peptococcus* spp. *Peptostreptococcus* spp.
Anaerobi Gram-negativi: *Fusobacterium* spp.
Organismi intrinsecamente resistenti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Aerobi Gram-positivi: Enterococci inclusi *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* *Listeria* spp.
Anaerobi Gram-positivi: *Clostridium difficile*
Anaerobi Gram-negativi: *Bacteroides* spp. (molte specie di *Bacteroides fragilis* sono resistenti).
Altri: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
£*S. aureus* che è meticillino-sensibile è considerato avere una bassa sensibilità intrinseca alla ceftazidima. Tutti gli *S. aureus* meticillino-resistenti sono resistenti alla ceftazidima. ££*S. pneumoniae* che dimostra sensibilità intermedia o che è resistente alla penicillina ci si può aspettare che dimostri una sensibilità almeno ridotta alla ceftazidima. +Alti tassi di resistenza si sono osservati in una o più aree/paesi/regioni all'interno dell'Unione Europea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione intramuscolare di 1 g di ceftazidima, i livelli plasmatici al picco di 37 mg/l, vengono raggiunti rapidamente. Cinque minuti dopo somministrazione endovenosa in bolo di 500 mg o 1 g i livelli plasmatici sono 46 e 87 mg/l, rispettivamente.
Le cinetiche della ceftazidima sono lineari all'interno del singolo intervallo di dose da 0,5 a 1 g dopo somministrazione endovenosa o intramuscolare.

Distribuzione

Il legame della ceftazidima alle proteine sieriche è basso e di circa il 10%. Concentrazioni che eccedono le MIC per i patogeni comuni si possono ottenere nei tessuti come l'osso, il cuore, la bile, l'escreato, l'umor acqueo, i liquidi sinoviale, pleurico e peritoneale. La ceftazidima attraversa rapidamente la placenta ed è escreta nel latte materno. La penetrazione nella barriera ematoencefalica intatta è scarsa che comporta bassi livelli di ceftazidima nel liquor in assenza di infiammazione. Tuttavia concentrazioni da 4 a 20 mg/l o più sono ritrovate nel liquor quando le meningi sono infiammate.

Biotrasformazione

La ceftazidima non viene metabolizzata.

Eliminazione

Dopo somministrazione parenterale i livelli plasmatici diminuiscono con un'emivita di circa 2 ore. La ceftazidima è escreta immodificata nell'urina mediante filtrazione glomerulare. Circa l'80- 90% della dose viene ritrovata nelle urine entro 24 ore. Meno dell'1% viene escreta attraverso la bile.

Speciali popolazioni di pazienti

Insufficienza renale

L'eliminazione della ceftazidima è diminuita nei pazienti con funzionalità renale compromessa e la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

La presenza di una disfunzione epatica da lieve a moderata non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica della ceftazidima in somministrazioni individuali di 2 g per via endovenosa ogni 8 ore per 5giorni a condizione che la funzionalità renale non fosse compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

La ridotta clearance osservata nei pazienti anziani era dovuta soprattutto alla riduzione della clearance della ceftazidima correlata all'età. L'emivita media di eliminazione variava da 3,5 a 4 ore dopo dose singola o dosi ripetute per 7 giorni due volte al giorno, di 2 g per iniezione endovenosa in bolo nei

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti anziani di 80 anni o più vecchi.

Popolazione pediatrica
L'emivita della ceftazidima è prolungata nei neonati pretermine e a termine da 4,5 a 7,5 ore dopo dosi da 25 a 30 mg/kg. Tuttavia, all'età di 2 mesi l'emivita è all'interno dei valori per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con ceftazidima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Flaconcino di polvere: Sodio carbonato anidro
Fiala solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità
La ceftazidima può essere diluita negli usuali liquidi infusionali, fatta eccezione per le soluzioni di sodio bicarbonato nelle quali è meno stabile. Inoltre la ceftazidima non deve essere miscelata nello stesso set infusionale o nella siringa con gli aminoglicosidi.
Sono state segnalate formazioni di precipitati addizionando vancomicina alle soluzioni di ceftazidima. Qualora si presentasse la necessità di somministrare sequenzialmente questi due antibiotici è consigliabile far defluire un'adeguata quantità di liquido infusionale, al fine di ottenere un adeguato lavaggio del set infusionale, tra le due somministrazioni.
<u>Compatibilità</u>
La ceftazidima, a concentrazioni comprese tra 1 mg/ml e 40 mg/ml è compatibile con:
- sodio cloruro 0,9%
- sodio lattato M/6
- soluzione di Hartmann
- destrosio 5%
- destrosio 5% e sodio cloruro 0,225%
- destrosio 5% e sodio cloruro 0,45%
- destrosio 5% e sodio cloruro 0,9%
- destrosio 4% e sodio cloruro 0,18%
- destrosio 10%
- destrano 40 10% in sodio cloruro 0,9%
- destrano 40 10% in destrosio 5%
- destrano 70 6% in sodio cloruro 0,9%
- destrano 70 6% in destrosio 5%

La ceftazidima a concentrazioni comprese tra 0,05 mg/ml e 0,25 mg/ml è compatibile con la soluzione lattato per dialisi intraperitoneale.
La ceftazidima può essere ricostituita per uso intramuscolare con lidocaina cloridrato allo 0,5% o 1%.
La ceftazidima alla concentrazione di 4 mg/ml può essere addizionata a:
- idrocortisone (idrocortisone sodio fosfato) 1 mg/ml in sodio cloruro 0,9% o destrosio 5%
- cefuroxima (cefuroxima sodica) 3 mg/ml in sodio cloruro 0,9%
- cloxacillina (cloxacillina sodica) 4 mg/ml in sodio cloruro 0,9%
- eparina 10 UI/ml o 50 UI/ml in sodio cloruro 0,9%
- potassio cloruro 10 meq/l in sodio cloruro 0,9%.

Nelle soluzioni così ottenute entrambi i componenti mantengono la propria attività.
La ceftazidima a concentrazioni comprese tra 0,05 mg/ml e 0,25 mg/ml è compatibile con la soluzione.

6.3 Periodo di validità
24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Prima della ricostituzione conservare i flaconi al riparo dalla luce e a temperatura non superiore a 25°C.
Il prodotto in soluzione dopo ricostituzione con acqua p.p.i. o con i liquidi infusionali compatibili (ad esempio soluzione fisiologica glucosata o di sodio lattato) deve essere usata di norma entro 18 ore se

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

conservato a temperatura ordinaria ed entro 7 giorni se conservato a 4°C.
La colorazione delle soluzioni può variare da giallo pallido a color ambra in funzione della concentrazione, del tipo di diluente e delle condizioni di conservazione.
I flaconcini di ETAZIM possono sviluppare al loro interno, dopo la ricostituzione, una pressione positiva, dovuta alla liberazione di anidride carbonica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore tipo III con tappo in materiale elastomero e capsule di alluminio; fiale di vetro incolore tipo I.
ETAZIM 1 g/3ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare:
1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 3 ml
ETAZIM 1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso:
1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 10 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Tutti i tipi di flaconcini di ETAZIM sono forniti a pressione ridotta. Poiché il prodotto si dissolve, l'anidride carbonica viene rilasciata e si sviluppa una pressione positiva. Piccole bolle di anidride carbonica nella soluzione ricostituita possono essere ignorate.

Istruzioni per la ricostituzione
Vedere la tabella per l'aggiunta dei volumi e le concentrazioni della soluzione che possono essere utili qualora vengano richieste dosi frazionali.

Tipi di flaconcino		Quantità di diluente da aggiungere (ml)	Concentrazione approssimativa (mg/ml)
1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
1 g	Intramuscolare	3 ml	260
	Bolo endovenoso	10 ml	90
	Infusione endovenosa	50 ml*	20

*Nota: l'aggiunta deve avvenire in due fasi.

La colorazione delle soluzioni può variare da giallo pallido a color ambra in funzione della concentrazione, del tipo di diluente e delle condizioni di conservazione usate. Nell'ambito delle raccomandazioni stabilite, l'attività del prodotto non viene pregiudicata da tali variazioni di colore.

La ceftazidima alle concentrazioni comprese tra 1 mg/ml e 40 mg/ml è compatibile con:
- sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili
- sodio lattato M/6 per preparazioni iniettabili
- composto sodio lattato per preparazioni iniettabili (soluzione di Hartmann)
- destrosio 5% per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,225% e destrosio 5% per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,45% e destrosio 5% per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,9% e destrosio 5% per preparazioni iniettabili
- sodio cloruro 0,18% e destrosio 4% per preparazioni iniettabili
- destrosio 10% per preparazioni iniettabili
- Destrano 40 10% per preparazioni iniettabili in sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili
- Destrano 40 10% per preparazioni iniettabili in destrosio 5% per preparazioni iniettabili
- Destrano 70 6% per preparazioni iniettabili in sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili
- Destrano 70 6% per preparazioni iniettabili in destrosio 5% per preparazioni iniettabili

La ceftazidima a concentrazioni comprese tra 0,05 mg/ml e 0,25 mg/ml è compatibile con la soluzione lattato per dialisi intra-peritoneale.

La ceftazidima può essere ricostituita per uso intramuscolare con lidocaina cloridrato allo 0,5% o 1% per preparazioni iniettabili.

1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Preparazioni per soluzioni per iniezione in bolo

1. Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare la quantità di diluente raccomandata. L'assenza di aria può facilitare l'entrata del diluente. Rimuovere l'ago della siringa.
2. Agitare per dissolvere: l'anidride carbonica viene rilasciata e si otterrà una soluzione chiara in 1-2 minuti.
3. Girare il flaconcino. Con lo stantuffo della siringa completamente abbassato, inserire l'ago attraverso l'apertura del flaconcino e aspirare il volume totale della soluzione all'interno della siringa (la pressione nel flaconcino potrebbe aiutare l'aspirazione). Assicurarsi che l'ago rimanga dentro la soluzione e non entri nello spazio superiore. La soluzione aspirata potrebbe contenere piccole bollicine di anidride carbonica; queste possono essere ignorate.

Queste soluzioni possono essere somministrate direttamente in vena o introdotte attraverso un set infusionale se il paziente sta ricevendo liquidi per via parenterale. La ceftazidima è compatibile con la maggior parte dei liquidi infusionali comunemente usati.

1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione:
Preparazioni per soluzioni per infusione endovenosa di ceftazidima iniettabile in contenitori standard (mini sacche o set infusionale tipo buretta)

Preparare la soluzione usando una quantità di diluente compatibile di 50 ml per i flaconcini da 1 g, aggiungerlo in DUE fasi nella maniera seguente.

1. Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura del flaconcino e iniettare 10 ml di diluente.
2. Ritirare l'ago e agitare il flaconcino per rendere la soluzione limpida.
3. Non inserire un ago per rimuovere il gas fino a che il prodotto si è dissolto. Inserire un ago per rimuovere il gas attraverso la chiusura del flaconcino per rimuovere la pressione interna.
4. Trasferire la soluzione ricostituita nel dispositivo finale di somministrazione (mini sacca o set infusionale tipo buretta) preparando un volume totale di 50 ml e somministrare attraverso l'infusione endovenosa per un periodo da 15 a 30 minuti.

Nota: per mantenere la sterilità del prodotto è importante che l'ago per rimuovere il gas non venga inserito nell'apertura del flaconcino prima che il prodotto si sia dissolto.

1 g polvere per soluzione per infusione (con dispositivo Monovial)
Preparazioni per soluzioni per infusione endovenosa
Il contenuto del Monovial viene ricostituito utilizzando sacche infusionali di volume ridotto contenenti soluzioni di sodio cloruro 0,9% o destrosio 5%, od altro liquido infusionale compatibile.

1. Asportare la parte superiore rimovibile dell'etichetta e togliere il cappuccio protettivo.
2. Inserire l'ago del Monovial nella porta di immissione della sacca infusionale.
3. Per consentire l'utilizzo del Monovial spingere verso il basso la protezione in plastica dell'ago fino alla spalla del flaconcino fino a sentire uno scatto.
4. Tenere il flaconcino diritto e riempirlo per circa due terzi comprimendo più volte la sacca.
5. Agitare il flaconcino per disciogliere la polvere.
6. Durante la ricostituzione si svilupperà una leggera effervescenza.
7. Con il flaconcino in alto trasferire la ceftazidima ricostituita nella sacca infusionale comprimendo e rilasciando la sacca.
8. Ripetere i passaggi da 4 a 7 per risciacquare l'interno del flaconcino. Eliminare il Monovial vuoto in modo sicuro. Assicurarsi che la polvere si sia dissolta e che la sacca non abbia perdite.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP Srl
Via Tiburtina, 1143 00156 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ETAZIM *"1 g/3ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare"*
1 flaconcino + 1 fiala solvente da 3 ml – A.I.C. n° 036490023

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ETAZIM *"1 g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso"*
1 flaconcino fiala solvente da 10 ml – A.I.C. n° 036490035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

22 aprile 2005 / 20 aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).