

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAZIDIF 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
TAZIDIF 1g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
TAZIDIF 1g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso
TAZIDIF 2 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAZIDIF 500 mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Un flaconcino di polvere contiene 582 mg di Cefotazidima pentaidrato (pari a 500 mg di cefotazidima).

TAZIDIF 1g/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Un flaconcino di polvere contiene 1,164 g di Cefotazidima pentaidrato (pari a 1 g di cefotazidima).

TAZIDIF 1g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso
Un flaconcino di polvere contiene 1,164 g di Cefotazidima pentaidrato (pari a 1 g di cefotazidima).

TAZIDIF 2 g polvere per soluzione per infusione
Un flaconcino contiene 2,328 g di Cefotazidima pentaidrato (pari a 2 g di cefotazidima).

Eccipiente con effetti noti: 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.
Polvere per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tazidif 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.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1: adulti e bambini ≥ 40 kg

| <i>Somministrazione intermittente</i> | | |
|--|--|--|
| 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 a resezione trans-uretrale della prostata (TURP) | 1 g all'induzione dell'anestesia, e una seconda dose alla rimozione del catetere | |
| Otite media cronica suppurativa | da 1 g a 2 g ogni 8 ore | |
| Otite media maligna | | |
| <i>Infusione continua</i> | | |
| Infezione | Dose da somministrare | |
| Neutropenia febbrile | Dose da carico di 2 g seguita da un'infusione continua da 4 a 6 g ogni 24 ore ¹ | |
| Polmonite nosocomiale | | |
| Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica | | |
| Meningite batterica | | |
| Batteriemia* | | |
| Infezioni delle ossa e delle articolazioni | | |
| Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli | | |
| Infezioni complicate intra-addominali | | |
| Peritonite associata a dialisi nei pazienti in CAPD | | |
| 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. | | |

Popolazione pediatrica

Tabella 2: bambini < 40 kg

| Neonati e bambini > di 2 mesi e | Infezione | Dose usuale |
|---------------------------------|-----------|-------------|
|---------------------------------|-----------|-------------|

| | | |
|--|--|---|
| bambini < di 40 kg | | |
| <i>Somministrazione intermittente</i> | | |
| | 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 | |
| <i>Infusione continua</i> | | |
| | Neutropenia febbrile | Dose da carico di 60-100 mg/kg seguita da un'infusione continua 100-200 mg/kg/die, fino ad un massimo 6 g/die |
| | Polmonite nosocomiale | |
| | Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica | |
| | Meningite batterica | |
| | Batteriemia* | |
| | Infezioni delle ossa e delle articolazioni | |
| | Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli | |
| | Infezioni complicate intra-addominali | |
| | Peritonite associata a dialisi nei pazienti in CAPD | |
| Neonati e bambini ≤ ai 2 mesi | Infezione | Dose usuale |
| <i>Somministrazione intermittente</i> | | |
| | Maggior parte delle infezioni | 25-60 mg/kg/die in due dosi divise 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. | | |

La sicurezza e l'efficacia di Tazidif somministrato come infusione continua nei neonati e nei bambini di età ≤ ai 2 mesi non sono state stabilite.

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 dai reni. Pertanto deve essere ridotta la posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

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 Tazidif nell'insufficienza renale – infusione intermittente

Adulti e bambini ≥ 40 kg

| Clearance creatinina (ml/min.) | Creatinina sierica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) circa | Dose unitaria di Tazidif raccomandata (g) | Frequenza del dosaggio (oraria) |
|--------------------------------|--|---|---------------------------------|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 1 | 12 |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4) | 1 | 24 |
| 15-6 | 350-500 (4-5,6) | 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 aumentata la frequenza del dosaggio.

Popolazione pediatrica

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 $\mu\text{mol/l}$ (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.

Tabella 4: Dose di mantenimento raccomandate di Tazidif nell'insufficienza renale – infusione continua

Adulti e bambini ≥ 40 kg

| Clearance della creatinina (ml/min) | Creatinina sierica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) circa | Frequenza del dosaggio (oraria) |
|-------------------------------------|--|---|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Dose da carico di 2 g seguita da 1 g a 3 g/24 ore |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | Dose da carico di 2 g seguita da 1 g/24 |
| ≤15 | >350 (>4,0) | Non valutata |

Si consiglia cautela nella scelta della dose. Si consiglia un attento monitoraggio clinico per la sicurezza e l'efficacia.

Popolazione pediatrica

Bambini < 40 kg

La sicurezza e l'efficacia di Tazidif somministrato come infusione continua nei bambini di peso < ai 40 kg non sono state stabilite. Si consiglia un attento monitoraggio clinico per la sicurezza e l'efficacia.

Se viene impiegata l'infusione continua nei bambini con insufficienza renale la clearance della creatinina deve essere calcolata in funzione della superficie corporea o della massa corporea magra.

Profilassi chirurgica

Per la prevenzione delle infezioni post-operatorie verranno somministrati, in relazione a tipo, durata e rischio di contaminazione dell'intervento 1 g i.m. o 1-2 g e.v. in dose singola (profilassi "ultra short term") o in dosi ripetute (profilassi "short term").

Emodialisi

L'emivita sierica durante l'emodialisi varia 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 impiegata sia nella dialisi peritoneale che nella dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Oltre all'utilizzo per via endovenosa, la ceftazidima può essere aggiunta alle soluzioni per dialisi peritoneale (di solito 125-250 mg ogni 2 litri di soluzione di dialisi).

Nei 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. Nel caso di emofiltrazione a basso flusso seguire il dosaggio raccomandato nell'insufficienza renale.

Nei pazienti in emofiltrazione venovenosa ed emodialisi venovenosa, seguire il dosaggio raccomandato nelle seguenti tabelle.

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

| Funzionalità renale residua (clearance 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 creatinina ml/min) | Dose di mantenimento (mg) per un tasso di flusso dializzato di ¹ : | | | | | |
|---|---|-----|------|---------------------------------------|-----|------|
| | 1.0 litri/ora | | | 2.0 litri/ora | | |
| | Tasso di ultrafiltrazione (litri/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 |

¹Dose di mantenimento da somministrare ogni 12 ore.

Modo di somministrazione

Tazidif deve essere somministrato per iniezione endovenosa o per infusione 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 Tazidif possono essere somministrate direttamente in vena o introdotte attraverso un set infusionale se il paziente sta ricevendo liquidi per via parenterale.

La via di somministrazione standard raccomandata è quella per infusione (iniezione intermittente o infusione endovenosa continua). 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 elencati al paragrafo 6.1.

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 con TAZIDIF accertarsi se il paziente abbia manifestato precedenti 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 nello scegliere il trattamento con ceftazidima.

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 altri dosaggi di cefalosporine e medicinali nefrotossici quali aminoglicosidi o diuretici potenti (ad esempio furosemide) possono avere un effetto negativo sulla funzionalità renale.

La ceftazidima è escreta 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 interruzione del trattamento o altre misure adeguate. È 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.

Informazioni importanti su un eccipiente di Tazidif:

Contenuto di Sodio:

500 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Tazidif 500 mg contiene 25mg (1,09 mmol) di sodio per flaconcino equivalente all' 1,25% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall' OMS di 2 g di sodio per un adulto

1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile

Tazidif 1 g contiene 50mg (2,18 mmol) di sodio per flaconcino equivalente al 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall' OMS di 2 g di sodio per un adulto

2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Tazidif 2 g contiene 100mg (4,34 mmol) di sodio per flaconcino equivalente al 5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall' OMS di 2 g di sodio per un adulto

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 d'interazione

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

L'uso concomitante di alti 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).

Tazidif 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 ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

| <u>Classificazione per sistemi ed organi</u> | <u>Comune</u> | <u>Non comune</u> | <u>Molto raro</u> | <u>Non nota</u> |
|---|-----------------------------|--|-------------------|---|
| <u>Infezioni ed infestazioni</u> | | Candidosi (inclusa vaginite e candidiasi del cavo orale) | | |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u> | Eosinofilia Trombocitosi | Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia | | Agranulocitosi Anemia emolitica Linfocitosi |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| <u>Disturbi del sistema immunitario</u> | | | | Anafilassi (inclusi broncospasmo e/o ipotensione) (vedere paragrafo 4.4) |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u> | | Cefalea Capogiri | | Sequela neurologiche ¹ Parestesia |
| <u>Patologie vascolari</u> | Flebite o tromboflebite conseguenti a somministrazione endovenosa | | | |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | Diarrea | Diarrea associata ad agenti antibatterici e colite ² (vedere paragrafo 4.4) Dolore addominale Nausea Vomito | | Sapore sgradevole |
| <u>Patologie epatobiliari</u> | Innalzamenti transitori di uno o più degli enzimi epatici ³ | | | Ittero |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> | Rash urticarioide o maculopapulare | Prurito | | Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema DRESS ⁵ |
| <u>Patologie renali e urinarie</u> | | Incrementi transitori di ammoniemia, azotemia e/o creatinina sierica | Nefrite interstiziale, Insufficienza renale acuta | |
| <u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> | Dolore e/o infiammazione dopo somministrazione intramuscolare | Febbre | | |
| <u>Esami diagnostici</u> | Positività al test di Coombs ⁴ | | | |

¹Sono state riportate segnalazioni di sequele neurologiche compresi tremori, mioclonie, convulsioni, encefalopatia e coma in pazienti con insufficienza renale nei quali il dosaggio di Tazidif non era stato opportunamente ridotto.

²La diarrea e la colite possono essere associate alla presenza del *Clostridium difficile* e presentarsi sotto forma di colite pseudomembranosa.

³ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasi alcalina.

⁴Una positività al test di Coombs si sviluppa nel 5% circa dei pazienti e può interferire con i test di compatibilità del sangue.

⁵Sono 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. PROPRIETA' 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.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla ceftazidima può essere dovuta ad uno o più dei seguenti meccanismi:

1

- 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 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤ 8 ¹ | - | > 8 |
| Breakpoints ² non correlati alla specie | ≤ 4 | 8 | > 8 |

S=sensibile, I=intermedio, R=resistente.

¹Breakpoints correlati alla terapia con alte dosi (2 g x 3).

²Breakpoints 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.

| |
|--|
| <u>Specie comunemente sensibili</u> |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (altri)</i> <i>Providencia spp.</i> |
| <u>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema</u> |
| <u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> £+ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (altri)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ££ |
| <u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> |
| <u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <u>Organismi intrinsecamente resistenti</u> |
| <u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococchi inclusi Enterococcus faecalis ed Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i> |
| <u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i> |
| <u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Bacteroides spp. (molte specie di Bacteroides fragilis sono resistenti).</i> |
| <u>Altri:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> |

£ *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 500 mg ed 1 g di ceftazidima, i livelli plasmatici al picco di 18 e 37 mg/l rispettivamente, vengono raggiunti rapidamente. Cinque minuti dopo somministrazione endovenosa in bolo di 500 mg, 1 g o 2 g i livelli plasmatici sono 46, 87 e 170 mg/l, rispettivamente. Le cinetiche della ceftazidima sono lineari all'interno del singolo intervallo di dose da 0,5 a 2 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'escreto, 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, il 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 5 giorni 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 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.

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).

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 e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con ceftazidima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcini 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 aggiungendo 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.

6.3 Periodo di Validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione conservare i flaconcini 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 usato di norma entro 18 ore se 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 TAZIDIF 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 tappi in materiale elastomero e capsule di alluminio; fiale di vetro incolore tipo I.

TAZIDIF 500mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 1,5 ml

TAZIDIF 1g/3ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 3 ml

TAZIDIF 1g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 10 ml

TAZIDIF 2 g polvere per soluzione per infusione endovenosa – 1 flaconcino di polvere

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

TAZIDIF è confezionata in flaconcini contenenti una miscela sterile di ceftazidima pentaidrato e carbonato di sodio anidro.

Il contenuto del flaconcino può essere ricostituito aggiungendovi il contenuto della fiala annessa (acqua p.p.i.) in modo da ottenere una soluzione per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

Tutti i tipi di flaconcini di Tazidif 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) |
|---|----------------------|---|---------------------------------------|
| 500 mg polvere per soluzione iniettabile | | | |
| 500 mg | Intramuscolare | 1,5 ml | 260 |
| | Bolo endovenoso | 5 ml | 90 |
| 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 |
| 2 g polvere per soluzione per infusione | | | |
| 2 g | Bolo endovenoso | 10 ml | 170 |
| | Infusione endovenosa | 50 ml* | 40 |

*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:

1

- 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.

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.

Il contenuto di un flaconcino da 500 mg di ceftazidima iniettabile, ricostituito con 1,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, può essere addizionato a soluzioni di metronidazolo (500 mg in 100 ml) ed entrambi mantengono la loro attività.

500 mg polvere per soluzione iniettabile, 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione, 2 g polvere per soluzione per infusione:

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, 2 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 e 2 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 per i flaconcini da 1 g e 2 g.
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 infusione tipo buretta) preparando un volume totale di almeno 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.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SF Group Srl – Via Tiburtina, 1143 – 00156 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TAZIDIF 500mg/1,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 1,5 ml (A.I.C. 036495012)

TAZIDIF 1g/3ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 3 ml (A.I.C. 036495024)

TAZIDIF 1g/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 10 ml (A.I.C. 036495036)

TAZIDIF 2 g polvere per soluzione per infusione endovenosa: 1 flaconcino di polvere (A.I.C. 036495048)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Marzo 2005

Data del rinnovo più recente: 6 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

13 Giugno 2017