

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ceftazidima Hospira 1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Ceftazidima Hospira 2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 1.165 mg di ceftazidima pentaidrato, pari a 1 g di ceftazidima.

Un flaconcino contiene 2.330 mg di ceftazidima pentaidrato, pari a 2 g di ceftazidima.

Eccipienti con effetti noti:

1 g contiene 117 mg di sodio carbonato.

Un flaconcino da 1 g contiene 2,2 mmol (o 51 mg) di sodio per flaconcino

Un flaconcino da 2 g contiene 4,5 mmol (o 102 mg) di sodio per flaconcino

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

1 g - Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2g - Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

Polvere cristallina di colore bianco a crema.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ceftazidima Hospira è indicata 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 in 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 principalmente 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  $\geq 40$  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 a un massimo di 9 g al giorno <sup>1</sup>
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	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 <sup>1</sup>
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	
<sup>1</sup> 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.	

Tabella 2: bambini < 40 kg

Neonati e bambini > 2 mesi e bambini < 40 kg	Infezione	Dose abituale
<i>Somministrazione intermittente</i>		
	Infezioni complicate del tratto urinario	100-150 mg/kg/die in tre dosi separate, con un massimo di 6 g/die
	Otite media cronica suppurativa	
	Otite esterna maligna	
	Bambini neutropenici	150 mg/kg/die in tre dosi separate, con un massimo di 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 separate, con un massimo di 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 di 100-200 mg/kg die, con un massimo di 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 ≤ 2 mesi	Infezione	Dose usuale
<i>Somministrazione intermittente</i>		
	Maggior parte delle infezioni	25-60 mg/kg/die in due dosi divise <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Nei neonati e nei bambini di età ≤ ai 2 mesi, l'emivita sierica di ceftazidima 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.		

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ceftazidima somministrata 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 di norma superare i 3 g nei pazienti di età superiore agli 80 anni.

#### Compromissione epatica

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

#### Compromissione renale

La ceftazidima è escreta imm modificata dai reni. Pertanto, nei pazienti con funzionalità renale compromessa il dosaggio deve essere ridotto (vedere anche paragrafo 4.4).

Deve essere somministrata una dose iniziale da carico di 1 g. Dosi di mantenimento devono essere basate sulla clearance della creatinina:

#### Tabella 3: Dosi di mantenimento di ceftazidima raccomandate nella compromissione renale – infusione intermittente

*Adulti e bambini ≥ 40 kg*

Clearance della creatinina ml/min	Creatinina sierica μmol/l (mg/dl) circa	Dose unitaria (g) raccomandata di ceftazidima	Frequenza del dosaggio (per ora)
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 aumentata 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	Dose individuale raccomandata mg/kg peso corporeo	Frequenza del dosaggio (per ora)
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 ridotta funzionalità renale.  
\*\* Stimata sulla base della superficie corporea, o misurata.

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

Tabella 4: Dosi di mantenimento raccomandate di ceftazidima nella compromissione renale – infusione continua

*Adulti e bambini ≥ 40 kg*

Clearance della creatinina (ml/min)	Creatinina sierica μmol/l (mg/dl) circa	Frequenza del dosaggio (per ora)
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 ore
≤ 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.

*Bambini < 40 kg*

La sicurezza e l'efficacia di Ceftazidima Hospira somministrata come infusione continua nei bambini di peso < 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 compromissione renale la clearance della creatinina deve essere calcolata in funzione della superficie corporea o della massa corporea magra.

#### 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 nelle tabelle 5 e 6 deve essere ripetuta.

#### Dialisi peritoneale

La ceftazidima può essere impiegata sia nella dialisi peritoneale sia nella dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

Oltre all' utilizzo per via endovenosa, la ceftazidima può essere aggiunta al liquido di dialisi (di solito 125-250 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 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 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 una velocità di ultrafiltrazione (ml/min) di <sup>1</sup> :			
	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

<sup>1</sup> 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 una velocità di flusso dializzato di <sup>1</sup> :					
	1,0 litro/ora			2,0 litro/ora		
	Velocità di ultrafiltrazione (litro/ora)			Velocità di ultrafiltrazione (litro/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

<sup>1</sup>Dose di mantenimento da somministrare ogni 12 ore.

#### **Modo di somministrazione**

Ceftazidima Hospira deve essere somministrata 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 la parte laterale della coscia. Soluzioni di Ceftazidima Hospira 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 iniezione endovenosa intermittente o per 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.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione consultare il paragrafo 6.6.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ceftazidima, a qualsiasi altra cefalosporina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

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

#### 4.4 Avvertenze speciali ed opportune 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 betalattamico.

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 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 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.

#### **Informazioni importanti su un eccipiente di Ceftazidima Hospira:**

250 mg: questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

500 mg: questo medicinale contiene 1,1 mmol di sodio (26 mg) per flaconcino. Questo deve essere considerato per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

1 g: questo medicinale contiene 2,2 mmol di sodio (51 mg) per flaconcino. Questo deve essere considerato per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

2 g: questo medicinale contiene 4,5 mmol di sodio (101 mg) per flaconcino. Questo deve essere considerato per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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 delle altre cefalosporine. La rilevanza clinica di tale osservazione non è nota, ma, qualora venga proposta la somministrazione concomitante di ceftazidima e cloramfenicolo, si deve 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 gravidanza.

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Ceftazidima Hospira deve essere prescritto a donne in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

##### Allattamento

La ceftazidima è escreta nel latte materno in piccole quantità ma alle dosi terapeutiche di 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, esantema maculopapulare o da urticaria, 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (non può essere stabilita sulla base dei 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 infestazione</u>		Candidosi (inclusa vaginite e candidosi 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 <sup>1</sup> Parestesia
<u>Patologie vascolari</u>	Flebite o tromboflebite conseguenti a somministrazione endovenosa			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Diarrea	Diarrea associata ad agenti antibatterici e colite <sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4) Dolore addominale Nausea Vomito		Sapore sgradevole
<u>Patologie epatobiliari</u>	Innalzamenti transitori di uno o più degli enzimi epatici <sup>3</sup>			Ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema maculopapulare o da urticaria	Prurito		Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) <sup>5</sup>
Patologie renali e urinarie		Aumenti transitori dell' urea ematica, dell'azoto ureico ematico e/o della 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 Coomb <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Sono state riportate segnalazioni di sequele neurologiche compresi tremori, miocloni, convulsioni, encefalopatia e coma in pazienti con compromissione renale nei quali il dosaggio di Ceftazidima Hospira non era stato opportunamente ridotto.

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

<sup>3</sup> ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatasi alcalina.

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

<sup>5</sup> Ci sono state rare segnalazioni di DRESS associate a 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **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: Anti-batterici per uso sistemico.

Cefalosporine di terza generazione. Codice ATC: J01DD02

### Meccanismo di 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.

### Rapporto PK/PD

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 % di 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 derepressi 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 breakpoints 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 <sup>1</sup>	-	>8
<i>Breakpoints non correlati alla specie</i> <sup>2</sup>	≤4	8	>8

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

<sup>1</sup>Breakpoints correlati alla terapia con alte dosi (2 g x 3).

<sup>2</sup>Breakpoints non correlati alla 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 si utilizzano soltanto 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.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Citrobacter koseri</i>

<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (altro) <i>Providencia spp.</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe essere un problema</b>
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp</i> (altri) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>f</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>ff</sup> <i>Viridans del gruppo streptococcus</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> Enterococchi compresi <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Anaerobi Gram-positivi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaerobi Gram-negativi</u> <i>Bacteroides spp.</i> (molte specie di <i>Bacteroides fragilis</i> sono resistenti).
<u>Altri:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
<sup>f</sup> <i>S. aureus</i> che è meticillino-sensibile è considerato avere una bassa sensibilità intrinseca alla ceftazidima. Tutti gli <i>S. aureus</i> meticillino-resistenti sono resistenti alla ceftazidima. <sup>ff</sup> <i>S. pneumoniae</i> che dimostra sensibilità intermedia o che è resistente alla penicillina ci si può aspettare che dimostri una sensibilità almeno ridotta alla ceftazidima. <sup>+</sup> Alte percentuali di resistenza si sono osservate 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 500 mg 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 e 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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione 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.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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**

Sodio carbonato anidro

### **6.2 Incompatibilità**

Il medicinale non può essere miscelato con altri medicinali fatta eccezione di quelli elencati al paragrafo 6.6.

Ceftazidima è meno stabile nella soluzione iniettabile di sodio bicarbonato che in altri fluidi endovenosi. La soluzione iniettabile di sodio bicarbonato non è raccomandata come solvente.

Ceftazidima Hospira 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

Confezione integra: 2 anni

Dopo ricostituzione:

La stabilità chimico e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente a meno che l'apertura, la ricostituzione e la diluizione non avvengano in condizioni di asepsi controllate e validate. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Conservare i flaconcini nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione, si prega di consultare il paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ceftazidima Hospira 250 mg e 500 mg: Polvere in flaconcini di vetro di Tipo I da 10 ml chiusi con tappi di gomma bromobutilica con cappuccio flip-off in alluminio.

Ceftazidima Hospira 1 g: Polvere in flaconcini di vetro di Tipo I da 20 ml chiusi con tappi di gomma bromobutilica con cappuccio flip-off in alluminio.

Ceftazidima Hospira 2 g: Polvere in flaconcini di vetro di Tipo I da 100 ml chiusi con tappi di gomma bromobutilica con cappuccio flip-off in alluminio.

Confezioni da: 1, 5 10 o 25 flaconcini per astuccio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Ceftazidima Hospira sono confezionati a pressione ridotta. Con la dissoluzione del medicinale viene rilasciata anidride carbonica e si crea una pressione positiva. Le bollicine di anidride carbonica nella soluzione ricostituita possono essere ignorate.

#### Istruzioni per la ricostituzione

Consultare la tabella per i volumi e le concentrazioni aggiuntive, che potrebbero essere utili quando sono richiesti dosaggi frazionati.

Contenuto del flaconcino		Quantità di solvente da aggiungere (ml)	Concentrazione approssimativa (mg/ml)
250 mg di polvere per soluzione iniettabile			
250 mg	Intramuscolare	1,0 ml	210
	Bolo endovenoso	2,5 ml	90
500 mg di polvere per soluzione iniettabile			
500mg	Intramuscolare	1,5 ml	260
	Bolo endovenoso	5 ml	90
1 g di 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 di polvere per soluzione iniettabile o per infusione			
2 g	Bolo endovenoso	10 ml	170
	Infusione endovenosa	50 ml*	40

\*Nota: L'aggiunta avviene in due fasi .

Ceftazidima Hospira può essere ricostituita per l'uso intramuscolare con soluzione iniettabile di Lidocaina Cloridrato 0,5% o 1% solo per i dosaggi da 250mg, 500mg e 1g.

Il colore delle soluzioni varia da giallo chiaro ad ambra in funzione della concentrazione, dei solventi e delle condizioni di conservazione. Nei limiti delle raccomandazioni indicate, il titolo in principio attivo del medicinale non viene influenzato negativamente da queste variazioni di colore.

Ceftazidima Hospira alle concentrazioni comprese tra 1 mg/ml e 40 mg/ml risulta essere compatibile con:

- Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- Soluzione iniettabile di sodio lattato M/6
- Soluzione iniettabile di sodio lattato composto (soluzione di Hartmann)
- Soluzione iniettabile di destrosio 5%
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,225% e destrosio 5%
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,45% e destrosio 5%
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% e destrosio 5%
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,18% e destrosio 4%
- Soluzione iniettabile di destrosio 10%
- Soluzione iniettabile di dextranso 40 - 10% in cloruro di sodio 0,9%
- Soluzione iniettabile dextranso 40 - 10% in destrosio 5%
- Soluzione iniettabile dextranso 70 - 6% in sodio cloruro 0,9%
- Soluzione iniettabile dextranso 70 - 6% in destrosio 5%

Ceftazidima Hospira alle concentrazioni comprese tra 0,05 mg/ml e 0,25 mg/ml è compatibile con il Liquido Intra-peritoneale per Dialisi (Lattato).

Il contenuto del flaconcino da 500 mg di ceftazidima iniettabile, ricostituito con 1,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, può essere addizionato alle soluzioni iniettabili di metronidazolo (500 mg in 100 ml) ed entrambi i principi attivi conservano la loro attività.

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

#### Preparazione della soluzione per l'iniezione in bolo

1. Inserire l'ago della siringa attraverso la chiusura di gomma e iniettare il volume del solvente. Il vuoto facilita l'ingresso del solvente nel flaconcino. Rimuovere l'ago dalla siringa.
2. Agitare, per sciogliere la polvere: viene liberata anidride carbonica e si forma una soluzione trasparente in circa 1 - 2 minuti.
3. Capovolgere il flaconcino. Con lo stantuffo della siringa totalmente abbassato, inserire l'ago attraverso la chiusura del flaconcino e aspirare il volume totale della soluzione nella siringa (la pressione nel flaconcino potrebbe agevolare l'aspirazione). Assicurarsi che l'ago resti nella soluzione e che non aspiri nello spazio vuoto. La soluzione aspirata può contenere delle bollicine di anidride carbonica che non rappresentano un problema.

Queste soluzioni possono essere somministrate direttamente in vena oppure inserite nei tubicini dei set infusionali se il paziente è in trattamento con liquidi per via parenterale. Ceftazidima Hospira è compatibile con le soluzioni infusionali più comuni.

1 g e 2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

Preparazione delle soluzioni per infusione ev di ceftazidima iniettabile in preparazioni di flaconcini standard (mini-bag o set tipo burette):

Preparare (per i flaconcini da 1 g e 2 g) impiegando un totale di 50 ml di un solvente compatibile, aggiungendolo in DUE fasi come dettagliato di seguito:

1. Introdurre l'ago della siringa attraverso la chiusura di gomma e iniettare 10 ml del solvente.
2. Rimuovere l'ago e agitare il flaconcino per avere una soluzione trasparente.
3. Non inserire l'ago per la fuoriuscita del gas se non quando il medicinale si è sciolto. Per allentare la pressione interna inserire l'ago attraverso la chiusura di gomma.
4. Trasferire la soluzione ricostituita nel dispositivo d'utilizzo finale (ad es. mini-bag o set tipo burette) ricostituendo un volume finale di almeno 50 ml, quindi somministrare per infusione endovenosa in 15-30 min.

Nota: Per assicurare il mantenimento della sterilità del medicinale, è importante che l'ago per rimuovere la pressione creatasi nel flaconcino venga inserito nella chiusura di gomma dopo la dissoluzione della polvere.

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**

Hospira Italia S.r.l.  
Via Orazio, 20/22  
80122 Napoli

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043272018 - "1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro  
043272020 - "1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro  
043272032 - "1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 10 flaconcini in vetro  
043272044 - "1 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 25 flaconcini in vetro  
043272057 - "2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro  
043272069 - "2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro  
043272071 - "2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 10 flaconcini in vetro  
043272083 - "2 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione" 25 flaconcini in vetro

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione all'immissione in commercio: {DD month YYYY}

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**