

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ceftazidimă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ceftazidimă 1 g (sub formă de ceftazidimă pentahidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 1,2 mg (2,23 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau galben deschis.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

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

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

Tratamentul pacienților cu bacteremie care apare în asociere cu, sau este suspionată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

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

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

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Administrare intermitentă	
Infecție	Doză pentru administrare
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	100 până la 150 mg/kg și zi la fiecare 8 ore, maxim 9 g pe zi ¹
Neutropenie febrilă	2 g la fiecare 8 ore
Pneumonie nozocomială	
Meningită bacteriană	
Bacteremie*	
Infecții osteoarticulare	1-2 g la fiecare 8 ore
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	
Infecții intraabdominale complicate	
Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)	
Infecții ale tractului urinar complicate	1-2 g la fiecare 8 ore sau 12 ore
Profilaxia perioperatorie în rezecția transuretrală a prostatei (RTUP)	1 g la inducerea anesteziei și a doua doză la îndepărtarea cateterului
Otită medie cronică supurată	1 g până la 2 g la fiecare 8 ore
Otită externă malignă	
Perfuzie continuă	
Infecție	Doza pentru administrare
Neutropenie febrilă	Doză de încărcare de 2 g urmată de perfuzie continuă cu 4 până la 6 g la fiecare 24 de ore ¹
Pneumonie nosocomială	
Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	
Meningită bacteriană	
Bacteremie*	
Infecții osteoarticulare	
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	
Infecții intraabdominale complicate	
Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)	
¹ La pacienții adulți cu funcție renală normală o doză de 9 g/zi a fost utilizată fără reacții adverse.	
*Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct.4.1	

Tabel 2: Copii cu greutate < 40 kg

Copii și sugari cu vârsta > 2 luni și copii cu greutate < 40 kg	Infecție	Doză uzuală
Administrare intermitentă		
	Infecții ale tractului urinar complicate	100-150 mg/kg și zi fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi
	Otită medie cronică supurată	
	Otită medie externă malignă	
	Copii cu neutropenie	150 mg/kg și zi fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi
	Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	
	Meningită bacteriană	
	Bacteremie*	
	Infecții osteoarticulare	100-150 mg/kg și zi fracționat în trei prize, maxim 6 g/zi
	Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	
	Infecții intraabdominale complicate	
	Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulator (DPCA)	
Perfuzie continuă		
	Neutropenie febrilă	Doză de încărcare de 60-100 mg/kg urmată de perfuzie continuă cu 100-200 mg/kg și zi, maxim 6 g/zi
	Pneumonie nosocomială	
	Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică	
	Meningită bacteriană	
	Bacteremie*	
	Infecții osteoarticulare	
	Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate	
	Infecții intraabdominale complicate	
	Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă în ambulator (DPCA)	
Nou-născuți și sugari cu vârsta ≤ 2 luni	Infecție	Doză uzuală
Administrare intermitentă		
	Majoritatea infecțiilor	25-60 mg/kg și zi fracționat în două prize ¹
¹ La nou-născuți și sugari cu vârsta ≤ 2 luni, timpul de înjumătățire plasmatică a ceftazidimei poate fi		

de 3-4 ori mai mare decât la adulți.

*Atunci când este asociată cu, sau suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate la pct. 4.1.

Copii

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

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

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

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

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Creatininemie (aproximativ) micromol/l (mg/dl)	Doză unitară (g) de Cefazidime Swyssi recomandată (g)	Intervalul dintre doze (ore)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

La pacienții cu infecții severe, doza unitară din tabelul de mai sus trebuie crescută cu 50% sau trebuie crescută frecvența administrării dozelor. La copii, clearance-ul creatininei trebuie ajustat în funcție de suprafața corporală sau masa musculară.

Copii cu greutate < 40 kg

Clearance-ul creatininei (ml/minut)**	Creatininemie (aproximativ)* micromol/l (mg/dl)	Doza individuală recomandată mg/kg corp	Intervalul dintre doze (ore)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24

15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
<5	>500 (>5,6)	12,5	48
* Valorile creatininemiei sunt orientative și este posibil să nu indice exact același nivel de reducere pentru toți pacienții cu disfuncție renală. ** Estimat pe baza suprafeței corporale, sau măsurat.			

Pentru siguranță și eficacitate, se recomandă monitorizarea clinică atentă.

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

Adulți, adolescenți și copii cu greutate ≥ 40 kg

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Creatininemie (aproximativ) micromol/l (mg/dl)	Intervalul dintre doze (ore)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Doza de încărcare este de 2 g urmată de 1 g până la 3 g /24 de ore
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Doza de încărcare este de 2 g urmată de 1 g/24 de ore
≤ 15	> 350 (>4,0)	Nu este evaluată

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

Copii cu greutate < 40 kg

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Cefazidimă Swyssi, administrat în perfuzie continuă la copii cu insuficiență renală și greutate < 40 kg. Pentru siguranță și eficacitate se recomandă monitorizarea clinică atentă.

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

Hemodializă

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

După fiecare ședință de hemodializă trebuie repetată administrarea dozei de întreținere de cefazidimă recomandată în tabelele 5 și 6.

Dializă peritoneală

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

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

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

La pacienții cu hemofiltrare venovenosă și hemodializă venovenosă, dozele recomandate sunt cele din tabelele 5 și 6 de mai jos.

Tabel 5: Doza de cefazidimă recomandată în hemofiltrarea venovenosă continuă

Funcția renală	Doza de întreținere (mg) pentru o rată de ultrafiltrare (ml/minut) ¹ :
----------------	---

reziduală (clearance-ul creatininei în ml/minut)	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
¹ Doza de întreținere trebuie administrată la fiecare 12 ore.				

Tabel 6: Doza recomandată în hemodializa venovenoză continuă

Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/minut)	Doza de întreținere (mg) pentru un dializat cu debit de ¹ :					
	1,0 litru/oră			2,0 litri/oră		
	Rata de ultrafiltrare (litri/oră)			Rata de ultrafiltrare (litri/oră)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
¹ Doza de întreținere trebuie administrată la fiecare 12 ore.						

Mod de administrare

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

Ceftazidimă Swyssi trebuie administrat injectabil intravenos sau în perfuzie, sau intramuscular profund. Locurile recomandate pentru injectarea intramusculară sunt cadranul supero-extern al mușchiului *gluteus maximus* sau fața laterală a coapsei. Soluția de Ceftazidimă Swyssi poate fi administrată direct în venă sau poate fi introdusă în linia de perfuzie la pacienții cărora li se administrează parenteral lichide.

Calea de administrare standard recomandată este cea intravenoasă, prin injectare intermitentă sau perfuzie continuă. Administrarea intramusculară trebuie utilizată numai atunci când nu se poate folosi calea intravenoasă sau este mai puțin adecvată pentru pacient.

4.3 Contraindicații

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

Antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu reacție anafilactică) la orice antibiotic betalactamic (peniciline, monobactami și carbapenemi).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

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

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

Spectru de activitate

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

Colita pseudomembranoasă

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

Funcția renală

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

Înmulțirea microorganismelor rezistente

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

Interacțiuni cu teste și analize de laborator

Cefotaxima nu interferează cu testele enzimatică pentru glicozurie, însă pot apărea ușoare interferențe (fals-pozitiv) cu metodele bazate pe reducerea cuprului (Benedict, Fehling, Clinitest). Cefotaxima nu interferează cu dozarea creatininei cu picrat alcalin.

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

Sodiu

Acest medicament conține 51,2 mg (2,23 mmol) de sodiu per flacon de 1 g, echivalent cu 2,55% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Cloramfenicolul antagonizează in vitro cefotaxima și alte cefalosporine. Relevanța clinică a acestei

observații este necunoscută, dar dacă se propune administrarea ceftazidimei în asociere cu cloramfenicol, trebuie luat în considerare acest posibil antagonism.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

Ceftazidime Swyssi trebuie prescris la gravide numai dacă beneficiile depășesc riscul.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date disponibile.

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Date din studii clinice sponsorizate sau nesponsorizate au fost utilizate pentru a determina incidența reacțiilor adverse frecvente și mai puțin frecvente. Incidența celorlalte reacții adverse a fost determinată în principal din datele după punerea pe piață și se referă mai curând la rata de raportare decât la frecvența reală. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

sistemului imunitar				(incluzând bronhospasm și/sau hipotensiune arterială) (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli		Sechele neurologice ¹ Parestezie
Tulburări vasculare	Flebită sau tromboflebită la administrarea intravenoasă			
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Diaree și colită de origine bacteriană ² (vezi pct. 4.4) Durere abdominală Greață Vărsături		Gust neplăcut
Tulburări hepatobiliare	Creșterea tranzitorie a valorilor serice a uneia sau mai multor enzime hepatice ³			Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții maculopapulare sau urticariene	Prurit		Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem multiform Angioedem Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ⁴
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșteri tranzitorii ale uremiei, azotului uric din sânge și/sau creatininemiei	Nefrită interstițială Insuficiență renală acută	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere și/sau inflamație după injectarea intramusculară	Febră		
Investigații diagnostice	Test Coombs pozitiv ⁵			

¹S-au raportat sechele neurologice incluzând tremor, mioclonie, convulsii, encefalopatie și comă la pacienți cu insuficiență renală la care nu s-a redus în mod corespunzător doza de Cefazidimă Swysși.

²Diareea și colita pot fi asociate cu *Clostridium difficile* și se poate prezenta sub formă de colită pseudomembranoasă.

³ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatază alcalină.

⁴Au existat cazuri rare în care DRESS a fost asociat cu ceftazidimă.

⁵Pozitivarea testului Combs s-a observat la aproximativ 5% dintre pacienți și poate interfera cu testul de compatibilitate încrucișată a sângelui.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina sechele neurologice incluzând encefalopatie, convulsii și comă.

Simptome de supradozaj pot să apară în cazul în care doza nu este redusă corespunzător la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Concentrația plasmatică a ceftazidimei poate fi redusă prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Relația dintre FC/FD

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

Mecanism de rezistență

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

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

Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) recomandate de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pentru cefazidimă pot fi vizualizate pe următorul website: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilitatea microbiologică

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

Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negative:</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> (altele) <i>Providencia spp.</i>
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganisme aerobe Gram-negative:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp</i> (altele) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Staphylococcus pneumoniae</i> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitive:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negative:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Microorganisme cu rezistență înăscută
<u>Bacterii aerobe Gram-pozitive:</u> <i>Enterococcus spp</i> inclusiv <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp</i>

<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitive:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negative</u> <i>Bacteroides</i> spp. (multe tulpini de <i>Bacteroides fragilis</i> sunt rezistente).
<u>Altele:</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp
£ Se consideră că <i>S. aureus</i> metilicilino-sensibil are sensibilitate înăscută scăzută la ceftazidimă. Toate tulpinile de <i>S. aureus</i> metilicilino-rezistent sunt rezistente la ceftazidimă. ££ Se anticipează ca <i>S. pneumoniae</i> cu sensibilitate intermediară sau rezistent la penicilină să prezinte cel puțin sensibilitate redusă la ceftazidimă. +Rate înalte de rezistență au fost observate în una sau mai multe zone/țări/regiuni din cadrul UE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Ceftazidima nu se metabolizează.

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici

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

Populație pediatrică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETATI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carbonat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Ceftazidimă Swyssi și aminoglicozidele nu trebuie amestecate în același sistem de administrare sau seringă. Au fost raportate precipitate la adăugarea vancomicinei în soluția de ceftazidimă. Prin urmare, se recomandă spălarea seturilor de administrare și a liniilor intravenoase între administrarea acestor doua medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 3 ani

După reconstituire și/sau diluare

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a soluțiilor reconstituite/diluate a fost demonstrată timp de 4 ore la 25°C sau 6 ore la 2-8°C la frigider.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu ar trebui să fie mai lungi decât perioadele menționate mai sus pentru stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele în cutia exterioră pentru a fi protejate de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ceftazidimă Swyssi 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este ambalat în flacoane din sticlă transparentă de 15 ml, tip III (ref. Ph. Eur. 3.2.1), închise cu dop din cauciuc bromobutil - tip I, bandă cu sigiliu din aluminiu (capac).

Ambalajele cu 1, 5, 10, 25, 50, 60 sau 100 de flacoane, cu prospect care include instrucțiuni de utilizare, sunt plasate într-o cutie de carton pentru Cefotaximă 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Toate dimensiunile de flacoane cu Cefotaximă Swyssi sunt furnizate sub presiune redusă. Pe măsură ce medicamentul se dizolvă, se eliberează dioxid de carbon și se dezvoltă o presiune pozitivă. Bulele mici de dioxid de carbon din soluția constituită pot fi ignorate.

Instrucțiuni de reconstituire

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

Tabel 7: Pulbere pentru soluție injectabilă

Pachet 7: Pacient pentru soluție injectabilă				
Mărimea flaconului		Cantitatea de solvent pentru reconstituirea soluției (ml)	Solvent	Concentrația aproximativă (mg/ml)
	1 g			
	Intramuscular	3 ml	Soluție de clorhidrat de lidocaină 0,5 %; Soluție de clorhidrat de lidocaină 1%.	260
	Bolus i.v	10 ml	Apa pentru preparate injectabile	90

Notă:

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

Tabel 8: Pulbere pentru soluție injectabilă

Mărimea flaconului		Cantitatea de solvent pentru reconstituirea soluției (ml)	Solvent	Concentrația aproximativă (mg/ml)
	1 g			
	Perfuzie intravenoasă	50 ml*	ser fiziologic 0,9%; Glucoză 5%; Glucoză 10%; Ser fiziologic 0,45 % + Glucoză 5 %; Ser fiziologic 0,9 % + Glucoză 5 %; Soluție Ringer Lactat	20

* Diluția trebuie efectuată în două etape

Notă:

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

Culoarea soluțiilor reconstituite este galben deschis până la chihlimbar, în funcție de concentrație. Soluțiile mai concentrate sunt de culoare mai închisă.

Cefotaxima la concentrații cuprinse între 5 mg/ml și 40 mg/ml este compatibilă cu:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție Ringer lactat
- glucoză 5%.
- clorură de sodiu 0,45% și glucoză 5%
- clorură de sodiu 0,9% și glucoză 5%
- glucoză 10%.

Cefotaxima la concentrațiile detaliate în tabelul 7 poate fi reconstituită pentru utilizare intramusculară cu clorhidrat de lidocaină injectabilă 0,5% sau 1%.

Prepararea soluției pentru injectare în bolus:

1. Introduceți acul seringii prin capacul flaconului și injectați volumul recomandat de solvent. Vidul poate ajuta la pătrunderea solventului. Scoateți acul seringii.
2. Agitați pentru a se dizolva: se eliberează dioxid de carbon și se va obține o soluție limpede în aproximativ 1 până la 2 minute.
3. Întoarceți flaconul. Cu pistonul seringii complet apăsător, introduceți acul prin capacul flaconului și extrageți volumul total de soluție în seringă (presiunea din flacon poate ajuta la extracție). Asigurați-vă că acul rămâne acoperit de soluție și nu intră în spațiul capacului. Soluția aspirată poate conține bule mici de dioxid de carbon; care pot fi eliminate înainte de injectare.

Aceste soluții pot fi administrate direct în venă sau prin intermediul unei truse de perfuzie dacă pacientului i se administrează soluții parenterale. Cefotaxima este compatibilă cu soluțiile intravenoase enumerate mai sus.

Prepararea soluțiilor pentru perfuzie intravenoasă din cefotaximă soluție injectabilă în ambalajul standard sub formă de flacon (mini-pungă sau set de tip biuretă):

Se prepară folosind un total de 50 ml de solvenți compatibili (enumerați mai sus), adăugați în DOUĂ etape, conform indicațiilor de mai jos.

1. Introduceți acul seringii prin capacul flaconului și injectați 10 ml de solvent.
2. Retrageți acul și agitați flaconul pentru a obține o soluție limpede.
3. Nu introduceți un ac de evacuare a gazului până când medicamentul nu s-a dizolvat. Introduceți un ac de eliberare a gazului prin capacul flaconului pentru a elibera presiunea internă.
4. Transferați soluția reconstituită în vehiculul final de administrare (de exemplu, mini-pungă sau set de tip biuretă) care reprezintă un volum total de cel puțin 50 ml și administrați prin perfuzie intravenoasă timp de 15 până la 30 de minute.

Notă: Pentru a păstra sterilitatea produsului, este important ca acul de eliberare a gazului să nu fie introdus prin închiderea flaconului înainte ca produsul să se dizolve.

Orice soluție de antibiotic reziduală trebuie aruncată.

Doar pentru o singură administrare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swyssi AG
Lyoner Straße 14
Schwanheim
Frankfurt Am Main Hessen 60528
Germania
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15755/2024/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024