



## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceftamil 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține ceftazidimă 1 g sub formă de ceftazidimă pentahidrat.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare flacon conține 2,3 mmol (54 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Pulbere de culoare albă sau galben pal.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

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

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

Tratamentul pacienților cu bacteremie care apare în asociere cu, sau este 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-negativ (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

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

#### 4.2. Doze și mod de administrare

##### Doze

Tabel 1: Adulți, adolescenți și copii cu greutate  $\geq 40$  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 <sup>1</sup>                              |
| Neutropenie febrilă                                                                                                    | 2 g la fiecare 8 ore                                                                                    |
| Pneumonie nosocomială                                                                                                  |                                                                                                         |
| 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 <sup>1</sup> |
| Pneumonie nosocomială                                                                                                  |                                                                                                         |
| Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică                                                                           |                                                                                                         |
| Meningită bacteriană                                                                                                   |                                                                                                         |
| Bacteremie*                                                                                                            |                                                                                                         |
| Infecții osteo-articulare                                                                                              |                                                                                                         |
| Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate                                                                    |                                                                                                         |
| Infecții intraabdominale complicate                                                                                    |                                                                                                         |
| Peritonită asociată cu dializa la pacienții care efectuează ședințe de dializă peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) |                                                                                                         |

<sup>1</sup> 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 ≤ de 2 luni                     | Infecție                                                                                                                | Doză uzuală                                                                                        |
| Administrare intermitentă                                       |                                                                                                                         |                                                                                                    |
|                                                                 | Majoritatea infecțiilor                                                                                                 | 25-60 mg/kg și zi fracționat în două prize <sup>1</sup>                                            |

<sup>1</sup> La nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 2$  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 Cefamil administrat continuu în perfuzie, la nou-născuți și sugari cu vârsta  $\leq 2$  luni.

### Vârstnici

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

### Insuficiență hepatică

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

### Insuficiență renală

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

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

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

*Adulți, adolescenți și copii cu greutate  $\geq 40$  kg*

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

La pacienții cu infecții severe, doza unitară din tabelul de mai sus trebuie crescută cu 50% sau trebuie crescută frecvența administrării dozelor.

La copii, clearance-ul creatininei trebuie ajustat în funcție de suprafața corporală sau masa musculară.

*Copii cu greutate < 40 kg*

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



|       |                      |      |    |
|-------|----------------------|------|----|
| 50-31 | 150-200<br>(1,7-2,3) | 25   | 12 |
| 30-16 | 200-350<br>(2,3-4,0) | 25   | 24 |
| 15-6  | 350-500<br>(4,0-5,6) | 12,5 | 24 |
| <5    | >500<br>(>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 Cefamil recomandată pentru întreținere, în insuficiență renală – perfuzie continuă

*Adulți, adolescenți și copii cu greutate  $\geq 40$  kg*

| Clearance-ul creatininei<br>(ml/min) | Creatininemie<br>(aproximativ)<br>micromol/l (mg/dl) | Intervalul dintre doze (ore)                                             |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 50-31                                | 150-200<br>(1,7-2,3)                                 | Doza de încărcare este de 2 g<br>urmată de 1 g până la 3 g /24<br>de ore |
| 30-16                                | 200-350<br>(2,3-4,0)                                 | Doza de încărcare este de 2 g<br>urmată de 1 g/24 de ore                 |
| $\leq 15$                            | $\geq 350$<br>( $>4,0$ )                             | 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 Cefamil, 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 Cefamil 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 tabelul de mai jos.

#### Dializă peritoneală

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

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



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

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

**Tabel 5: Doza de ceftazidimă recomandată în hemofiltrarea venovenosă continuă**

| Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/min) | Doza de întreținere (mg) pentru o rată de ultrafiltrare (ml/min) <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> Doza de întreținere trebuie administrată la fiecare 12 ore.

**Tabel 6: Doza recomandată în hemodializa venovenosă continuă**

| Funcția renală reziduală (clearance-ul creatininei în ml/min) | Doza de întreținere (mg) pentru un dializat cu debit de <sup>1</sup> : |     |      |                                   |     |      |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------|-----|------|
|                                                               | 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 |

<sup>1</sup> Doza de întreținere trebuie administrată la fiecare 12 ore.

#### Mod de administrare

Ceftamil 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 Ceftamil 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.

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.



#### 4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la ceftazidimă, alte cefalosporine sau la oricare dintre excipienți.

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

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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.

Ceftazidima este eliminată renal; prin urmare, dozele trebuie reduse în funcție de gradul de insuficiență renală. Pentru siguranță și eficacitate pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție. Sechele neurologice au fost raportate ocazional când doza nu a fost redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

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

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

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



### **Informații importante despre unul dintre excipienții Cefamil:**

Cefamil conține carbonat de sodiu.

Cefamil 1 g conține 2,3 mmol (54 mg) sodiu pe flacon.

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

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

Cloramfenicolul antagonizează *in vitro* ceftazidima și alte cefalosporine. Relevanța clinică a acestei observații este necunoscută, dar dacă se propune administrarea ceftazidimei în asociere cu cloramfenicol, trebuie luat în considerare acest posibil antagonism.

Asemeni altor antibiotice, ceftazidima poate afecta flora intestinală, care conduce la reabsorbția mai mică a estrogenilor și astfel scade eficacitatea contraceptivelor orale combinate. Prin urmare sunt recomandate metode contraceptive alternative non-hormonale.

#### **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).

Cefamil 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 amețea), 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)

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe      | Frecvente                                                                                    | Mai puțin frecvente                                                             | Foarte rare                                        | Cu frecvență necunoscută                                                                |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări                          |                                                                                              | Candidoză (inclusiv vaginală și orală)                                          |                                                    |                                                                                         |
| Tulburări hematologice și limfatice            | Eozinofilie<br>Trombocitoză                                                                  | Neutropenie<br>Leucopenie<br>Trombocitopenie                                    |                                                    | Agranulocitoză<br>Anemie hemolitică<br>Limfocitoză                                      |
| Tulburări ale sistemului imunitar              |                                                                                              |                                                                                 |                                                    | Anafilaxie (incluzând bronhospasm și/sau hipotensiune arterială) (vezi pct. 4.4)        |
| Tulburări ale sistemului nervos                |                                                                                              | Cefalee<br>Amețeli                                                              |                                                    | Sechele neurologice <sup>1</sup><br>Parestezie                                          |
| Tulburări vasculare                            | Flebită sau tromboflebită la administrarea intravenoasă                                      |                                                                                 |                                                    |                                                                                         |
| Tulburări gastro-intestinale                   | Diaree                                                                                       | Colită <sup>2</sup> (vezi pct. 4.4)<br>Durere abdominală<br>Greață<br>Vărsături |                                                    | Gust neplăcut                                                                           |
| Tulburări hepatobiliare                        | Creșterea tranzitorie a valorilor serice a uneia sau mai multor enzime hepatice <sup>3</sup> |                                                                                 |                                                    | Icter                                                                                   |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupții maculopapulare sau urticariene                                                       | Prurit                                                                          |                                                    | Necroliză epidermică toxică<br>Sindrom Stevens-Johnson<br>Eritem multiform<br>Angioedem |
| Tulburări renale și ale căilor urinare         |                                                                                              | Creșteri tranzitorii ale uremiei, azotului uric din sânge și/sau creatininemiei | Nefrită interstițială<br>Insuficiență renală acută |                                                                                         |

|                                                          |                                                         |       |  |  |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------|--|--|
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Durere și/sau inflamație după injectarea intramusculară | Febră |  |  |
| Investigații diagnostice                                 | Test Coombs pozitiv <sup>4</sup>                        |       |  |  |



- <sup>1</sup> S-au raportat sechele neurologice incluzând tremor, mioclonie, convulsii, encefalopatie și comă la pacienți cu insuficiență renală la care nu s-a redus în mod corespunzător doza de Cefamandol.
- <sup>2</sup> Diareea și colita pot fi asociate cu *Clostridium difficile* și se poate prezenta sub formă de colită pseudomembranoasă.
- <sup>3</sup> ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, fosfatază alcalină.
- <sup>4</sup> Pozitivarea testului Coombs s-a observat la aproximativ 5% dintre pacienți și poate interfera cu testul de compatibilitate încrucișată a sângelui.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://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 cefazidimei 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-negativ

- afinitate scăzută a proteinelor care leagă penicilina pentru ceftazidimă
- absența permeabilității membranei exterioare, care restricționează pătrunderea ceftazidimei la nivelul proteinelor care leagă penicilina din microorganismele Gram-negativ
- mecanisme bacteriene de tip pompe de eflux.



### Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) recomandate de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sunt următoarele:

| Microorganism                                  | Valori critice (mg/l) |     |     |
|------------------------------------------------|-----------------------|-----|-----|
|                                                | S                     | I   | R   |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                      | ≤ 1                   | 2-4 | > 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                  | ≤ 8 <sup>1</sup>      | -   | > 8 |
| Valori critice <sup>2</sup> nelegate de specie | ≤ 4                   | 8   | > 8 |

S=sensibil, I=intermediar, R=rezistent.

<sup>1</sup> Valorile critice raportate la dozele terapeutice mari (2 g x 3).

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

### Sensibilitatea microbiologică

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

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <u>Specii frecvent sensibile</u>                                       |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>                              |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                          |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                        |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u>                              |
| <i>Citrobacter koseri</i>                                              |
| <i>Escherichia coli</i>                                                |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                          |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                           |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                          |
| <i>Proteus mirabilis</i>                                               |
| <i>Proteus spp.</i> (altele)                                           |
| <i>Providencia spp</i>                                                 |
| <u>Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă</u> |



Microorganisme aerobe Gram-negativ

*Acinetobacter baumannii*†  
*Burkholderia cepacia*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella spp* (alte)  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia spp*  
*Morganella morganii*

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv

*Staphylococcus aureus*‡  
*Streptococcus pneumoniae*‡‡

Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv

*Clostridium perfringens*  
*Peptococcus spp*  
*Peptostreptococcus spp*

Microorganisme anaerobe Gram-negativ

*Fusobacterium spp.*

Microorganisme cu rezistență înăscută

Bacterii aerobe Gram-pozitiv

Enterococi incluzând *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium*

*Listeria spp*

Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv

*Clostridium difficile*

Microorganisme anaerobe Gram-negativ

*Bacteroides species* (multe tulpini de *Bacteroides fragilis* sunt rezistente).

Altele:

*Chlamydia spp*  
*Mycoplasma spp*  
*Legionella spp*

‡ Se consideră că *S. aureus* metilino-sensibil are sensibilitate înăscută scăzută la ceftazidimă. Toate tulpinile de *S. aureus* metilino-rezistent sunt rezistente la ceftazidimă.

‡‡ Se anticipează ca *S. pneumoniae* 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 39 mg/l sunt atinse rapid (după 1 oră). După 5 minute de la injectarea intravenoasă în bolus a 500 mg, 1 g sau 2 g, concentrațiile plasmatice sunt de 45 mg/l, 90 mg/l, respectiv 170 mg/l. Cinetica ceftazidimei este liniară în intervalul dozei unice de la 0,5 la 2 g după administrare intravenoasă sau intramusculară.

### 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. Ceftezidima traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele uman. Traversarea barierei hematoencefalice intacte este slabă, realizându-se concentrații scăzute de ceftezidimă 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 inflamant.



#### Metabolizare

Ceftezidima nu se metabolizează.

#### Eliminare

După administrare pe cale parenterală concentrațiile plasmatice scad cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 ore. Ceftezidima 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 ceftezidimei 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 ceftezidimei 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 ceftezidimei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 3,5 și 4 ore după administrare în doză unică sau repetată timp de 7 zile, a unor doze de 2 g injectabil în *bolus* i.v. de două ori pe zi la pacienți cu vârsta de 80 de ani sau peste.

##### *Copii*

Timpul de înjumătățire al ceftezidimei 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 ceftezidimă.

## **6. PROPRIETATI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Carbonat de sodiu.

### **6.2. Incompatibilități**

Ceftezidima este incompatibilă cu vancomicina, nicardipina, midazolam, propofol, N-acetil-cisteină, aminoglicozide, fluconazol, soluții care conțin calciu.  
Nu se recomandă amestecarea cu soluții de bicarbonat.  
S-a demonstrat instabilitatea ceftezidimei în prezența aciclovirului și a ganciclovirului.

Toate medicamentele din soluția perfuzabilă care prezintă un caracter bazic marcat ( $\text{pH} > 9$ ) pot altera ceftazidima. De aceea nu se vor administra concomitent.



### 6.3. Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub  $25^{\circ}\text{C}$ , în ambalajul original.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, 10 ml, 30 ml sau 15 ml, închis cu dop din cauciuc sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, 10 ml, 30 ml sau 15 ml, închise cu dop din cauciuc sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, capacitate 17 ml, 10 ml, 30 ml sau 15 ml, închise cu dop din cauciuc sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

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

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

#### Instrucțiuni pentru reconstituire

#### *Mod de utilizare:*

Ceftamil poate fi administrat intravenos sau intramuscular profund.

Pentru administrare intramusculară ceftazidima poate fi reconstituită cu soluție injectabilă de clorhidrat de lidocaină 0,5% sau 1%.

Se injectează intramuscular profund, fie în mușchiul fesier, fie pe fața laterală a coapsei cu respectarea normelor de asepsie.

Perfuzia venoasă intermitentă se poate administra și prin intermediul unei truse de perfuzie de tip Y, în cazul în care perfuzia conține o soluție compatibilă cu ceftazidima. Este de preferat totuși ca administrarea soluției de ceftazidimă să se facă după întreruperea soluției din perfuzia existentă.

#### *Administrarea intramusculară*

Se injectează în flacon lichidul de diluție, 3 ml pentru 1 g ceftazidimă și se agită până la dizolvare; soluția va deveni clară în 1-2 min. La dizolvarea pulberii de ceftazidimă se eliberează dioxid de carbon și se crează astfel în flacon o presiune pozitivă. Pentru normalizarea presiunii se introduce prin dop un ac ce va fi îndepărtat înainte de aspirația lichidului. Se apasă până la capăt pistonul seringii înainte de a introduce acul în flacon. Se răstoarnă flaconul și apoi se introduce acul prin dopul de cauciuc; se verifică dacă vârful acului este acoperit de soluție, după care se aspiră conținutul flaconului. Soluția aspirată poate conține bule de dioxid de carbon care vor trebui îndepărtate din seringă înainte de efectuarea injectiei.

#### *Administrarea intravenoasă*

A se vedea tabelul de mai jos pentru volumele care se adaugă și concentrațiile soluțiilor, care poate fi util atunci când sunt necesare doze fracționate.

| Mărimea flaconului | Cantitatea de solvent pentru reconstituirea soluției (ml) | Concentrația aproximativă (mg/ml) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|--------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|

|                                                           |               |     |     |
|-----------------------------------------------------------|---------------|-----|-----|
| 1 g pulbere pentru soluție injectabilă<br>sau perfuzabilă |               |     |     |
|                                                           | i.m.          | 3   | 260 |
|                                                           | bolus i.v.    | 10  | 90  |
|                                                           | perfuzie i.v. | 50* | 20  |



Notă: \*Diluția trebuie efectuată în două etape

Se introduc în flacon 10 ml lichid de diluție și se agită până la dizolvare. Dioxidul de carbon eliberat la dizolvarea antibioticului va genera în flacon o presiune pozitivă; soluția va deveni clară în 1-2 min. Pentru a readuce presiunea la normal, în dopul flaconului se introduce un ac. Dacă soluția nu este utilizată imediat, în flacon se poate crea o presiune pozitivă care va fi readusă la normal înainte de utilizarea flaconului.

Pentru administrarea în perfuzie se reconstituie flacoanele de Cefamil 1 g cu 10 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită va fi apoi adăugată într-un flacon pentru administrare i.v., conținând cantitatea adecvată din soluțiile compatibile enumerate mai jos (A se vedea și pct. 4.2 Doze și mod de administrare).

Ceftazidima este compatibilă cu următoarele soluții pentru administrare intravenoasă: ser fiziologic 0,9%, soluție de glucoză 5% sau 10%, soluție de clorură de sodiu + soluție de glucoză 5%, soluție de dializă intraperitoneală (lactat) 1,36%, soluție Ringer, soluție Ringer-lactat.

Perioada de stabilitate a soluțiilor de Cefamil preparate prin reconstituire în diferite soluții cu administrare parenterală în funcție de concentrație și temperatura de păstrare este prezentată în tabelul de mai jos :

| Soluție de reconstituire           | Conc. soluției (mg/ml) | Temperatura de păstrare (°C) | Perioada de stabilitate (h) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Apă pentru preparate injectabile   | 280                    | 25 ± 2                       | 4                           |
| Soluție clorhidrat de lidocaină 2% | 280                    | 25 ± 2                       | 4                           |
| Ser fiziologic 0,9%                | 50                     | 25 ± 2                       | 6                           |
|                                    | 50                     | 5 ± 2                        | 12                          |
| Soluție glucoză 10%                | 50                     | 25 ± 2                       | 6                           |
|                                    | 50                     | 5 ± 2                        | 12                          |
| Soluție Ringer                     | 50                     | 25 ± 2                       | 6                           |
|                                    | 50                     | 5 ± 2                        | 12                          |

Soluțiile de Cefamil destinate administrării i.m sunt hipertone. Pentru reconstituirea pulberii se recomandă soluții de clorhidrat de lidocaină 0,5 – 1 % sau apă pentru preparate injectabile. Este indicată administrarea soluțiilor imediat după preparare. Dacă acest lucru nu este posibil soluțiile păstrate la temperatură de 25 ± 2 °C pot fi utilizate în maxim 4 ore de la reconstituire.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA  
Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași  
România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6072/2014/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2014

