

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ceftazidim Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju
Ceftazidim Kabi 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftazidim Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju
Svaka bočica sadrži 500 mg ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata.

Ceftazidim Kabi 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Svaka bočica sadrži 1000 mg ceftazidima u obliku ceftazidim pentahidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ceftazidim Kabi 500 mg sadrži 1,1 mmol (26 mg) natrija.
Ceftazidim Kabi 1000 mg sadrži 2,3 mmol (52 mg) natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ceftazidim Kabi 500 mg: prašak za otopinu za injekciju.
Ceftazidim Kabi 1000 mg: prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do žućkasto-bijeli prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ceftazidim je indiciran za liječenje dolje navedenih infekcija u odraslih i djece, uključujući novorođenčad (od rođenja):

- Nozokomijalna pneumonija
- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze
- Bakterijski meningitis
- Kronični supurativni otitis media
- Maligni otitis externa
- Komplikirane infekcije urinarnog trakta
- Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva
- Komplikirane intraabdominalne infekcije
- Infekcije kostiju i zglobova
- Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD)

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana s nekom od gore navedenih infekcija.

Ceftazidim se može primjenjivati u liječenju bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Ceftazidim se može primjenjivati u perioperativnoj profilaksi infekcija urinarnog trakta kod bolesnika koji se podvrgavaju transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

Odabir ceftazidima treba u obzir uzeti antibakterijski spektar koji je uglavnom ograničen na aerobne Gram-negativne bakterije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ceftazidim treba primjenjivati istodobno s drugim antibakterijskim lijekovima kad god mogući raspon kauzalnih bakterija nije obuhvaćen unutar njegova spektra djelovanja.

Treba uzeti u obzir važeće smjernice radi odgovarajuće primjene antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Tablica 1: Odrasli i djeca > 40 kg

<i>Intermitentna primjena</i>	
Infekcija	Doza koju treba primijeniti
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	100 mg/kg/dan do 150 mg/kg/dan svakih 8 sati, maksimalno 9 g na dan ¹
Febrilna neutropenija	2 g svakih 8 sati
Nozokomijalna pneumonija	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	1 g -2 g svakih 8 sati
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	
Komplicirane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u	
Komplicirane infekcije urinarnog trakta	1 g -2 g svakih 8 sati ili 12 sati
Perioperativna profilaksa za transuretralnu resekciju prostate (TURP)	1 g prilikom uvođenja anestezije te druga doza prilikom vađenja katetera
Kronični supurativni otitis media	1 g do 2 g svakih 8 sati

Maligni otitis externa	
Kontinuirana infuzija	
Infekcija	Doza koju treba primijeniti
Febrilna neutropenija	Udarna doza od 2 g, a nakon toga kontinuirana infuzija 4 g do 6 g svaka 24 sata ¹
Nozokomijalna pneumonija	
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	
Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	
Komplicirane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u	
¹ U odraslih s normalnom funkcijom bubrega 9 g/dan davano je bez nuspojava. * Kada je povezana ili se sumnja da je povezana s nekom od infekcija navedenih u dijelu 4.1.	

Tablica 2: Djeca < 40 kg

Dojenčad i mala djeca > 2 mjeseca i djeca < 40 kg	Infekcija	Uobičajena doza
Intermitentna primjena		
	Komplicirane infekcije urinarnog trakta	100 mg/kg/dan -150 mg/kg/dan u tri podijeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Kronični supurativni otitis media	
	Maligni otitis externa	
	Neutropenija u djece	150 mg/kg/dan u tri podijeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	

	Infekcije kostiju i zglobova	100 mg/kg/dan -150 mg/kg/dan u tri podijeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	
	Komplicirane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u	
Kontinuirana infuzija		
	Febrilna neutropenija	Udarna doza od 60 mg/kg -100 mg/kg, a nakon toga kontinuirana infuzija 100 mg/kg/dan -200 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan
	Nozokomijalna pneumonija	
	Bronhpulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	
	Komplicirane infekcije kože i mekog tkiva	
	Komplicirane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u	
Novorođenčad i dojenčad < 2 mjeseca	Infekcija	Uobičajena doza
Intermitentna primjena		
	Većina infekcija	25 mg/kg/dan -60 mg/kg/dan u dvije podijeljene doze ¹
¹ U novorođenčadi i dojenčadi < 2 mjeseca, poluvijek ceftazidima u serumu može biti tri do četiri puta veći nego u odraslih. * Kada je povezana ili se sumnja da je povezana s nekom od infekcija navedenih u dijelu 4.1.		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ceftazidima primijenjenog kao kontinuirana infuzija u novorođenčadi i dojenčadi < 2 mjeseca još nije utvrđena.

Stariji bolesnici

S obzirom na uz dob povezani smanjeni klirens ceftazidima u starijih bolesnika, dnevna doza obično ne bi trebala biti veća od 3 g u bolesnika starijih od 80 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze kod blago do umjereno oštećene funkcije jetre. Ne postoje podaci iz ispitivanja u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti također dio 5.2). Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i djelotvornosti lijeka.

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftazidim se izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Stoga, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega dozu treba smanjiti (vidjeti također dio 4.4).

Treba se dati početna udarna doza od 1 g. Doze održavanja trebaju se temeljiti na klirensu kreatinina:

Tablica 3: Preporučene doze održavanja za ceftazidim kod oštećene funkcije bubrega – intermitentna infuzija

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)	Približni kreatinin u serumu $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Preporučena jedinična doza ceftazidima (g)	Učestalost doziranja (u satima)
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

U bolesnika s teškim infekcijama jedinična doza treba se povećati za 50% ili se treba povećati učestalost doziranja.

U djece se klirens kreatinina treba prilagoditi površini tijela ili tjelesnoj masi bez masnog tkiva.

Djeca < 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)**	Prosječna vrijednost kreatinina u serumu* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Preporučena pojedinačna doza mg/kg tjelesne težine	Učestalost doziranja (u satima)
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

* Vrijednosti kreatinina u serumu funkcioniraju kao smjernice i možda ne pokazuju točno isti stupanj smanjenja za sve bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega.

** Procijenjeno na temelju površine tijela ili izmjereno.

Savjetuje se pozorno kliničko praćenje radi sigurnosti i djelotvornosti.

Tablica 4: Preporučene doze održavanja za ceftazidim kod oštećene funkcije bubrega – kontinuirana infuzija

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)	Prosječna vrijednost kreatinina u serumu $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Učestalost doziranja (u satima)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Udarna doza od 2 g, a nakon toga 1 g do 3 g /24 sata
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Udarna doza od 2 g, a nakon toga 1 g/24 sata
<15	>350 (>4,0)	Nije evaluirano

Savjetuje se oprez prilikom odabira doze. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i djelotvornosti.

Djeca < 40 kg

Sigurnost i djelotvornost ceftazidima primijenjenog kao kontinuirana infuzija u djece < 40 kg s oštećenom funkcijom bubrega još nisu utvrđene. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i djelotvornosti.

Ako se kontinuirana infuzija primjenjuje u djece s oštećenom funkcijom bubrega, klirens kreatinina treba prilagoditi površini tijela ili tjelesnoj masi bez masnog tkiva.

Hemodijaliza:

Poluvijek ceftazidima u serumu tijekom hemodijalize kreće se u rasponu od 3 do 5 sati.

Nakon svakog razdoblja hemodijalize, treba ponoviti dozu održavanja ceftazidima prema preporukama u tablicama 5 i 6.

Peritonealna dijaliza

Ceftazidim se može primjenjivati u peritonealnoj dijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Osim intravenske primjene, ceftazidim se može uključiti u tekućinu za dijalizu (obično 125 mg do 250 mg na 2 litre otopine za dijalizu).

Za bolesnike sa zatajenjem bubrega na kontinuiranoj arteriovenskoj hemodijalizi ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji u jedinicama intenzivne skrbi: 1 g dnevno ili kao jedna doza ili u podijeljenim dozama. Za niskoprotlačnu hemofiltraciju, slijedite preporuke doza za oštećenje funkcije bubrega.

Za bolesnike na vensko-venskoj hemofiltraciji i vensko-venskoj hemodijalizi, slijedite preporuke doza u donjim tablicama 5 i 6.

Tablica 5: Smjernice za doziranje kod kontinuirane vensko-venske hemofiltracije

Rezidualna funkcija bubrega (klirens kreatinina ml/min)	Doza održavanja (mg) za brzinu ultrafiltracije (ml/min) ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹Dozu održavanja treba primijeniti svakih 12 sati.

Tablica 6: Smjernice za doziranje kod kontinuirane vensko-venske hemodijalize

Rezidualna funkcija bubrega (klirens kreatinina ml/min)	Doza održavanja (mg) za dijalizat kod brzine protoka ¹ :					
	1,0 litra/h			2,0 litre/h		
	Brzina ultrafiltracije (litre/sat)			Brzina ultrafiltracije (litre/sat)		
	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

¹Dozu održavanja treba primijeniti svakih 12 sati.

Način primjene:

Doza ovisi o ozbiljnosti, osjetljivosti, mjestu i vrsti infekcije te o dobi i funkciji bubrega bolesnika.

Ceftazidim Kabi 500 mg

Ceftazidim Kabi 500 mg se treba primjenjivati intravenskom injekcijom ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta za intramuskularnu injekciju su gornji vanjski kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni dio bedra. Otopine Ceftazidima Kabi mogu se dati izravno u venu Standardni preporučeni put primjene je intravenskom intermitentnom injekcijom. Intramuskularnu primjenu treba razmatrati samo kada intravenski način nije moguć ili je manje prikladan za bolesnika.

Ceftazidim Kabi 1000 mg

Ceftazidim Kabi 1000 mg se treba primjenjivati intravenskom injekcijom ili infuzijom ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta za intramuskularnu injekciju su gornji vanjski kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni dio bedra. Otopine Ceftazidima Kabi mogu se dati izravno u venu ili putem cijevi seta za infuziju ako bolesnik prima parenteralne tekućine. Standardni preporučeni put primjene je intravenskom intermitentnom injekcijom ili kontinuiranom intravenskom infuzijom. Intramuskularnu primjenu treba razmatrati samo kada intravenski način nije moguć ili je manje prikladan za bolesnika.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi cefalosporinski antibiotik, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova (penicilini, karbapenemi i monobaktami) u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, zabilježene su ozbiljne i povremeno fatalne reakcije preosjetljivosti. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, liječenje ceftazidimom odmah se mora prekinuti i moraju se započeti odgovarajuće hitne mjere.

Prije početka liječenja, potrebno je utvrditi ima li bolesnik povijest teških reakcija preosjetljivosti na ceftazidim, na druge cefalosporine ili drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Potreban je oprez ako se ceftazidim primjenjuje u bolesnika s anamnezom lakše preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove.

Spektar antibakterijskog djelovanja

Ceftazidim ima ograničen spektar antibakterijskog djelovanja. Nije prikladan za primjenu kao samostalan lijek za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako je patogen već dokumentiran i zna se da je osjetljiv ili postoji vrlo jaka sumnja da bi najvjerojatniji patogen(i) bio prikladan za liječenje ceftazidimom. To posebno vrijedi kod razmatranja liječenja bolesnika s bakterijemijom i kod liječenja bakterijskog meningitisa, infekcija kože i mekih tkiva te infekcije kostiju i zglobova. Osim toga, ceftazidim je podložan hidrolizi putem nekoliko betalaktamaza proširenog spektra (ESBL). Stoga treba uzeti u obzir informacije o prevalenciji organizama koji proizvode ESBL prilikom odabira ceftazidima za liječenje.

Pseudomembranozni kolitis

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s antibiotikom zabilježeni su s gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući ceftazidim, a mogu se kretati u rasponu od blagih do opasnih po život. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji imaju proljev tijekom ili nakon primjene ceftazidima (vidjeti dio 4.8). Treba se razmotriti prekid terapije ceftazidimom i primjena specifičnog liječenja za *Clostridium difficile*. Ne bi se trebali davati lijekovi koji koče peristaltiku.

Prekomjerni rast neosjetljivih organizama

Dugotrajna primjena može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama (npr. enterokoki, gljivice) koji mogu zahtijevati prekid liječenja ili druge odgovarajuće mjere. Nužno je kontinuirano provjeravati bolesnikovo stanje.

Oštećenje funkcije bubrega

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova kao što su aminoglikozidi ili potentni diuretici (npr. furosemid) može štetno utjecati na funkciju bubrega.

Ceftazidim se eliminira putem bubrega, stoga dozu treba smanjiti u skladu sa stupnjem oštećenja bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike s oštećenjem bubrega radi sigurnosti i djelotvornosti lijeka. Povremeno su zabilježene neurološke posljedice kada doza nije smanjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Utjecaj na laboratorijske pretrage

Ceftazidim ne interferira s testovima za glikozuriju na bazi enzima, ali moguće su manje interferencije (lažno pozitivan rezultat) kod metoda redukcije bakra (testovi Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidim ne interferira s određivanjem kreatinina pomoću alkalnog pikrata.

Pozitivan rezultat Coombsova testa povezan s primjenom ceftazidima u oko 5% bolesnika može interferirati s unakrsnim ispitivanjem krvi.

Važne informacije o jednom od sastojaka Ceftazidima Kabi

Ceftazidim Kabi 500 mg

Ovaj lijek sadrži 26 mg natrija po bočici, što odgovara 1,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ceftazidim Kabi 1000 mg

Ovaj lijek sadrži 52 mg natrija po bočici, što odgovara 2,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo za probenecid i furosemid.

Istodobna primjena visokih doza nefrotoksičnih lijekova može imati štetan utjecaj na funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Kloramfenikol djeluje antagonistički in vitro s ceftazidimom i drugim cefalosporinima. Klinička važnost ovog nalaza nije poznata, ali ako se razmatra istodobna primjena ceftazidima s kloramfenikolom, treba uzeti u obzir mogućnost antagonizma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni ceftazidima u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan utjecaj na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Ceftazidim bi trebalo propisivati trudnicama samo ako je korist veća od rizika.

Dojenje

Male količine ceftazidima izlučuju se u majčino mlijeko, ali u terapijskim dozama ceftazidima ne očekuju se nikakvi učinci na dojenče. Ceftazidim se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, moguće su nuspojave (npr. omaglica) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su eozinofilija, trombocitoza, flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primjene, proljev, prolazna povećanja jetrenih enzima, makulopapularni ili urtikarijski osip, bol i/ili upala nakon intramuskularne injekcije i pozitivan Coombsov test.

Podaci iz sponzoriranih i nesponzoriranih kliničkih ispitivanja korišteni su za određivanje učestalosti čestih i manje čestih nuspojava. Učestalosti dodijeljene svim ostalim nuspojavama uglavnom su određene pomoću podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet i odnose se na stopu prijavljivanja, a ne na stvarnu učestalost. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom od više prema manje ozbiljnim. Sljedeće smjernice korištene su za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$)

Nepoznate (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka)

<u>Klasifikacija prema organskim sustavima</u>	<u>Česte</u>	<u>Manje česte</u>	<u>Vrlo rijetke</u>	<u>Nepoznate</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>		kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu)		
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	eozinofilija, trombocitoza	neutropenija, leukopenija, i trombocitopenija		agranulocitoza, hemolitička anemija, limfocitoza
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				anafilaksa (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (vidjeti dio 4.4)
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>		glavobolja, omaglica		neurološke sekvele ¹ , parestezija
<u>Krvožilni poremećaji</u>	flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primjene			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	proljev	proljev i kolitis povezani s primjenom antibiotika ² (vidjeti dio 4.4), bol u abdomenu, mučnina, povraćanje		neugodan okus

<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	prolazno povećanje razina jednog ili više jetrenih enzima ³			žutica
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	makulopapularni ili urtikarijski osip	pruritus		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, angioedem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁵
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>		prolazno povećanje razine ureje u krvi i/ili kreatinina u serumu	intersticijski nefritis, akutno zatajenje bubrega	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>	bol i/ili upala nakon intramuskularne injekcije	vrućica		
<u>Pretrage</u>	pozitivni Coombsov test ⁴			
<p>¹Zabilježene su prijave neuroloških sekvela, uključujući tremore, mioklonus, konvulzije, encefalopatiju i komu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u kojih doza ceftazidima nije bila odgovarajuće smanjena.</p> <p>²Proljev i kolitis mogu biti povezani s <i>Clostridium difficile</i> i mogu se javiti kao pseudomembranozni kolitis.</p> <p>³ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalna fosfataza.</p> <p>⁴Pozitivan Coombsov test javlja se kod oko 5% bolesnika i može interferirati s unakrsnim ispitivanjem krvi.</p> <p>⁵Postoje rijetke prijave u kojima je DRESS povezan s primjenom ceftazidima</p>				

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje može dovesti do neuroloških sekvela, uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu.

Simptomi predoziranja mogu se javiti ako doza nije odgovarajuće smanjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Razine ceftazidima u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici za sustavnu primjenu, ostali beta-laktamski antibiotici, cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD02

Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke nakon vezanja na proteine koji se vežu na penicilin (PBP). To rezultira prekidom biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Za cefalosporine, kao najvažniji farmakokinetički-farmakodinamički pokazatelj u korelaciji s in vivo djelotvornošću pokazao se postotak intervala doziranja u kojem je koncentracija nevezanog lijeka veća od minimalne koncentracije inhibitora (MIC) ceftazidima za pojedinačnu ciljnu vrstu (tj. %T>MIC).

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na ceftazidim može uslijediti zbog jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidroliza beta-laktamazama. Ceftazidim se može učinkovito hidrolizirati beta-laktamazima proširenog spektra (ESBL), uključujući SHV skupine ESBLA-a i AmpC enzime inducirane ili stabilno aktivirane kod određenih aerobnih Gram-negativnih vrsta bakterija.
- smanjen afinitet proteina koji se vežu na penicilin za ceftazidim
- nepropusnost vanjske membrane, što ograničava pristup ceftazidima do proteina koji se vežu na penicilin kod Gram-negativnih bakterija
- bakterijske efluksne pumpe.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti za minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIC) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) su sljedeće:

Organizam	Granične vrijednosti (mg/L)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ²	≤ 4	8	> 8

S=osjetljiv, I=umjereno osjetljiv, R=rezistentan

¹Granične vrijednosti odnose se na visoke terapijske doze (2 g x 3).

²Granične vrijednosti nevezane za vrste određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i neovisne su o distribucijama MIC-a određenih vrsta. One su namijenjene za primjenu samo kod vrsta koje nisu spomenute u tablici ili fusnotama.

Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može varirati ovisno o geografskom području i tijekom vremena te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kada se liječe teške infekcije. Po potrebi treba zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je iskoristivost ceftazidima upitna za barem neke vrste infekcija.

<i>Uobičajeno osjetljive vrste</i>
<u>Gram-pozitivni aerobni organizmi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobni organizmi:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (ostali) <i>Providencia spp.</i>
<i>Vrste u kojih stečena rezistencija može biti problem</i>
<u>Gram-negativni aerobni organizmi:</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> (ostali) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-pozitivni aerobni organizmi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Staphylococcus pneumoniae</i> ^{ff} <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobni organizmi:</u> <i>Clostridium perfringens.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gram-negativni anaerobni organizmi:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Inherentno rezistentni organizmi</i>
<u>Gram-pozitivni aerobni organizmi:</u> Enterokoki uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i>

<i>Listeria spp.</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobni organizmi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobni organizmi:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
<u>Ostali:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

[£]Za *S. aureus* koji je osjetljiv na meticilin smatra se da ima inherentno slabu osjetljivost na ceftazidim. Svi sojevi *S. aureus* rezistentni na meticilin rezistentni su i na ceftazidim.

^{££}Može se očekivati da će sojevi *S. pneumoniae* koji pokazuju umjerenu osjetljivost ili su rezistentni na penicilin pokazati barem smanjenu osjetljivost na ceftazidim.

[†]Visoke stope rezistencije zabilježene su u jednom ili više područja/zemalja/regija unutar EU.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene 500 mg i 1 g ceftazidima, vršne razine u plazmi od 18 mg/l, odnosno 37 mg/l, postižu se brzo. Pet minuta nakon intravenske bolus injekcije od 500 mg, 1 g ili 2 g, razine u plazmi su 46 mg/l, odnosno 87 mg/l i 170 mg/l. Kinetika ceftazidima je linearna unutar raspona pojedinačne doze od 0,5 g do 2 g nakon intravenskog ili intramuskularnog doziranja.

Distribucija

Vežanje ceftazidima za proteine u serumu je nisko na oko 10%. Koncentracije veće od MIC-a za uobičajene patogene mogu se postići u tkivima poput kostiju, srca, žuči, sputuma, očne vodice, sinovijalnih, pleuralnih i peritonelanih tekućina. Ceftazidim lako prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko. Prodiranje kroz neoštećenu krvno-moždanu barijeru je slabo, što rezultira niskim razinama ceftazidima u cerebrospinalnom likvoru u odsutnosti upale. Međutim, kada su upaljene moždane ovojnice, u cerebrospinalnom likvoru postižu se koncentracije od 4 mg/l do 20 mg/l ili više.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metabolizira.

Eliminacija

Nakon parenteralne primjene, razine u plazmi se smanjuju, uz poluvijek od oko 2 sata. Ceftazidim se izlučuje nepromijenjen u urin putem glomerularne filtracije; približno je 80 do 90% doze izmjereno u mokraći u roku od 24 sata. Manje od 1% izlučuje se putem žuči.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija ceftazidima smanjena je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega pa dozu treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prisutnost blage do umjerene disfunkcije jetre nije imala utjecaja na farmakokinetiku ceftazidima u pojedinaca koji su dobivali 2 g intravenski svakih 8 sati tijekom 5 dana, uz uvjet da nije oštećena funkcija bubrega (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici

Smanjeni klirens zabilježen u starijih bolesnika bio je primarno uzrokovan uz dob povezanim smanjenjem u bubrežnom klirensu ceftazidima. Srednji poluvijek eliminacije kretao se u rasponu od 3,5 do 4 sata nakon pojedinačne doze ili 7 dana za ponovljeno doziranje dvaput dnevno od 2 g i.v. bolusnih injekcija u starijih bolesnika s 80 ili više godina.

Pedijatrijska populacija

Poluvijek ceftazidima produžen je u prerano rođene i u terminu rođene novorođenčadi za 4,5 do 7,5 sati nakon doza od 25 mg/kg do 30 mg/kg. Međutim, do dobi od 2 mjeseca poluvijek je u rasponu kao i za odrasle.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju nikakvu posebnu opasnost za ljude na temelju ispitivanja farmakologije sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja karcinogenosti s ceftazidimom još nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat

6.2. Inkompatibilnosti

Ceftazidim se ne smije miješati s otopinama čije su pH vrijednosti iznad 7,5, kao što je primjerice otopina natrijeva hidrogen karbonata za injekciju. Ceftazidim i aminoglikozidi ne smiju se miješati u otopini za injekciju zbog rizika od precipitacije.

Da bi se izbjegla precipitacija, kanile i katetere za intravensku primjenu treba isprati fiziološkom otopinom između primjena ceftazidima i vankomicina.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirana otopina:

Kemijska i fizička stabilnost pripremljene otopine dokazana je za do 6 sati na 25°C odnosno 12 sati na 5°C nakon rekonstitucije lijeka vodom za injekcije, 1% otopinom lidokaina, 0,9% otopinom natrijeva klorida, Ringerovim laktatom i 10% otopinom glukoze. S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati u originalnom kartonskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ceftazidim Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju

bezbojne staklene bočice tipa II zatvorene gumenim zatvaračem prekrivenim aluminijskom kapicom i plastičnim pipcem za otvaranje.

Sadržaj - svako pakiranje sadrži:

1 x 10 ml bočice

10 x 10 ml bočice

Ceftazidim Kabi 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

bezbojne staklene bočice tipa II zatvorene gumenim zatvaračem prekrivenim aluminijskom kapicom i plastičnim pipcem za otvaranje.

Sadržaj - svako pakiranje sadrži:

1 x 10 ml bočice

10 x 10 ml bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Intravenska primjena – injekcija:

Za izravnu intermitentnu intravensku primjenu, ceftazidim se mora rekonstituirati s vodom za injekciju (vidjeti donju tablicu). Otopinu treba polagano ubrizgavati direktno u venu u tijekom 5 minuta ili davati kroz set za infuziju.

Intramuskularna primjena (za 500mg i 1000mg):

Ceftazidim se mora rekonstituirati s vodom za injekciju ili otopinom lidokain hidroklorida 10 mg/ml (1%) za injekcije kao što je navedeno u donjoj tablici. Prije rekonstituiranja ceftazidima s lidokainom moraju se proučiti informacije o lidokainu.

Intravenozna primjena - infuzija (vidjeti poglavlje 4.2.):

Primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 15-30 minuta. Intermitentna intravenska infuzija sa setom za davanje infuzije Y-tipa može se postići s kompatibilnim otopinama. Međutim, tijekom infuzije otopine koja sadrži ceftazidim poželjno je prekinuti davanje druge otopine.

Sve veličine bočica Ceftazidima isporučuju se pod smanjenim tlakom. Otapanjem lijeka oslobađa se ugljikov dioksid i razvija pozitivan tlak. Mali mjehurići ugljikovog dioksida u konstituiranoj otopini mogu se zanemariti.

Upute za rekonstituciju

Pogledajte tablicu za volumene koje treba dodati i koncentracije otopina, što može biti korisno kada su potrebne djelomične doze.

Veličina bočice/boce	Količina otapala koju treba dodati (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
500 mg prašak za otopinu za injekciju		
500 mg	Intramuskularno	1,5 ml
	Intravenski bolus	5 ml
		260
		90

1 g prašak za otopinu za injekciju			
1 g	Intramuskularno	3 ml	260
	Intravenski bolus	10 ml	90
2 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju			
2 g	Intravenski bolus	10 ml	170
	Intravenska infuzija	50 ml*	40

*Dodavanje se mora odvijati u 2 faze

Kompatibilne intravenozne tekućine:

S koncentracijom ceftazidima između 90 mg/ml i 260 mg/ml, 90 mg/ml i 260 mg/ml i 40 mg/ml i 170 mg/ml, Ceftazidim Kabi prašak za injekciju može se pomiješati s obično korištenim otopinama za infuziju:

- otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) (fiziološka otopina)
- otopinom Ringerova laktata
- otopinom glukoze 100 mg/ml (10%)

Kada se rekonstituira za intramuskularnu primjenu, Ceftazidim Kabi prašak za injekciju također se može razrijediti otopinom lidokaina 10 mg/ml (1%).

Kada je ceftazidim otopljen, oslobađa se ugljikov dioksid i razvija se pozitivan tlak. Za lakšu primjenu, treba slijediti preporučene niže navedene tehnike rekonstitucije.

Upute za rekonstituciju:

Za 500 mg i.m./i.v. i 1 g i.m./i.v.:

Priprema otopina za bolus injekciju

1. Uvedite iglu štrcaljke kroz zatvarač bočice i injektirajte preporučeni volumen otapala. Vakuum može pomoći u ulasku otapala. Uklonite iglu štrcaljke.
2. Protresite da se sadržaj otopi: oslobađa se ugljikov dioksid i dobiva se bistra otopina nakon 1 do 2 minute.
3. Okrenite bočicu naopako. Do kraja pritisnite klip štrcaljke i umetnite iglu kroz zatvarač bočice te navucite cijeli volumen otopine u štrcaljku (pritisak u bočici može pomoći u navlačenju). Pobrinite se da igla ostane unutar otopine i ne uđe u gornji prostor. Izvučena otopina može sadržavati male mjehuriće ugljikova dioksida, ali oni se mogu zanemariti.

Ove otopine mogu se davati izravno u venu ili uvesti u cijev seta za davanje ako bolesnik prima parenteralne tekućine. Ceftazidim je kompatibilan s gore navedenim intravenskim tekućinama.

NAPOMENA: Da bi se sačuvala sterilnost lijeka, igla kojom se otpušta nastali plin *ne smije* se umetnuti kroz zatvarač bočice prije nego što se lijek otopio.

Otopina se mora pripremati u aseptičnim uvjetima.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Sav neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u otpad u skladu s lokalnim zahtjevima.

Moraju se upotrebljavati samo bistre otopine u kojima gotovo nema čestica.

Ne sadrži bakterijske endotoksine.

Boja otopine može biti u rasponu od svijetložute do jantarne, ovisno o koncentraciji, otapalu i uvjetima čuvanja. Uz pridržavanje navedenih preporuka, takve varijacije boje ne utječu negativno na potentnost lijeka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ceftazidim Kabi 500 mg prašak za otopinu za injekciju: HR-H-872055301

Ceftazidim Kabi 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-262171552

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.03.2011./12.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. svibnja 2021.