

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 1 g ceftazidima (u obliku pentahidrata).
Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima (u obliku pentahidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 52,44 mg (2,28 mmol) natrija po bočici.

Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 104,88 mg (4,56 mmol) natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

pH otopine je 6,41, a osmolalnost 341 mOsm/kg.

Bočice sadrže bijeli ili svijetlo žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje

Ceftazidim AptaPharma je indiciran u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (od rođenja) za liječenje sljedećih infekcija:

- nozokomijalna pneumonija
- bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze
- bakterijski meningitis
- kronični supurativni otitis media
- maligni otitis externa
- komplicirane infekcije urinarnog trakta
- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva
- komplicirane 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.

Prevenција

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

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

Ceftazidim treba primijeniti 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

Tablica 1: Odrasli i djeca \geq 40 kg

<i>Intermitentna primjena</i>	
Infekcija	Doza koju treba primijeniti
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	100 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	1-2 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	1-2 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	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Infekcija	Doza koju treba primijeniti
Febrilna neutropenija	Udarna doza od 2 g, a nakon toga kontinuirana infuzija 4 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
<i>Intermitentna primjena</i>		
	Komplicirane infekcije urinarnog trakta	100-150 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	100-150 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	
<i>Kontinuirana infuzija</i>		
	Febrilna neutropenija	Udarna doza od 60-100 mg/kg, a nakon toga kontinuirana infuzija 100-200 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan
	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	
Novorođenčad i dojenčad ≤ 2 mjeseca	Infekcija	Uobičajena doza
<i>Intermitentna primjena</i>		
	Većina infekcija	25-60 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 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 AptaPharma 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 Cefprozil AptaPharma 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 pozorno kliničko praćenje radi sigurnosti i djelotvornosti.

Djeca <40 kg

Sigurnost i djelotvornost cefprozila primijenjenog kao kontinuirana infuzija u djece < 40 kg s oštećenom funkcijom bubrega još nisu utvrđene. Savjetuje se pozorno 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 cefprozila u serumu tijekom dijalize kreće se u rasponu od 3 do 5 sati.

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

Peritonealna dijaliza

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

Osim intravenske primjene, cefprozil 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
¹ Dozu 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			1,0 litra/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
¹ Dozu 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 AptaPharma 1 g se treba primijeniti 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 lijeka Ceftazidim AptaPharma 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.

Ceftazidim AptaPharma 2 g se treba primijeniti intravenskom injekcijom ili infuzijom. Otopine lijeka Ceftazidim AptaPharma 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.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ceftazidim, neki drugi cefalosporin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

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).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

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.

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 križnom probom krvi.

Sadržaj natrija

Ceftazidim AptaPharma 1g

Ovaj lijek sadrži 52,44 mg natrija po 1,0 g, što odgovara 2,62 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ceftazidim AptaPharma 2g

Ovaj lijek sadrži 104,88 mg natrija po 2,0 g, što odgovara 5,24 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g 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 AptaPharma smije se propisati 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 procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Česte	Manje česte	Vrlo rijetke	Nepoznate
--	-------	-------------	--------------	-----------

Infekcije i infestacije		kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija, trombocitoza	neutropenija, leukopenija, trombocitopenija		agranulocitoza, hemolitička anemija, limfocitoza
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksa (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		neurološke posljedice ¹ , parestezija
Krvožilni poremećaji	flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primjene			
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	proljevi i kolitis povezani s primjenom antibiotika ² (vidjeti dio 4.4), bol u abdomenu, mučnina, povraćanje		neugodan okus
Poremećaji jetre i žuči	prolazno povećanje razina jednog ili više jetrenih enzima ³			žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	makulopapularni ili urtikarijski osip	pruritus		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, angioedem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁴
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		prolazno povećanje razine ureje u krvi, urea dušika u krvi i/ili kreatinina u serumu	intersticijski nefritis, akutno zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol i/ili upala nakon intramuskularne injekcije	vrućica		
Pretrage	pozitivni Coombsov test ⁵			

¹Zabilježene su prijave neuroloških posljedica, uključujući tremor, mioklonus, konvulzije, encefalopatiju i komu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u kojih doza ceftazidima nije bila odgovarajuće

smanjena.

²Proljev i kolitis mogu biti povezani s *Clostridium difficile* i mogu se javiti kao pseudomembranozni kolitis.

³ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT, alkalna fosfataza.

⁴Postoje rijetke prijave u kojima je DRESS povezan s primjenom ceftazidima

⁵Pozitivan Coombsov test javlja se kod oko 5% bolesnika i može interferirati s križnom probom krvi.

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 nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziiranje može dovesti do neuroloških posljedica, 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: 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 inhibitorne koncentracije (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-laktamazama 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 prema ceftazidimu
- 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 minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L)
-----------	---

	S (\leq)	R ($>$)
Enterobacteriaceae	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	8	8
Aeromonas spp.	1	4
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ²	4	8

S=osjetljiv, R=rezistentan

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

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.

Uobičajeno osjetljive vrste
<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>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> Proteus spp (ostali) Providencia spp.
Vrste u kojih stečena rezistencija može biti problem
<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> Klebsiella spp (ostali) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Serratia spp <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-pozitivni aerobni organizmi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{ff} streptokoki iz skupine Viridians
<u>Gram-pozitivni anaerobni organizmi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> Peptostreptococcus spp.

<u>Gram-negativni anaerobni organizmi:</u> Fusobacterium spp.
Inherentno rezistentni organizmi
<u>Gram-pozitivni aerobni organizmi:</u> Enterococcus spp uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> Listeria spp
<u>Gram-pozitivni anaerobni organizmi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni anaerobni organizmi:</u> Bacteroides spp. (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
<u>Ostali:</u> Chlamydia spp Mycoplasma spp Legionella spp
[‡] Za <i>S. aureus</i> koji je osjetljiv na meticilin smatra se da ima inherentno slabu osjetljivost na ceftazidim. Svi sojevi <i>S. aureus</i> rezistentni na meticilin rezistentni su i na ceftazidim. ^{‡‡} Može se očekivati da će sojevi <i>S. pneumoniae</i> 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, 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, u 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 AptaPharma ima smanjenu stabilnost ukoliko se miješa s natrijevim hidrogenkarbonatom u usporedbi s ostalim otopinama za intravensku primjenu. Stoga se on ne preporuča kao diluent. Ceftazidim AptaPharma i aminoglikozidi ne smiju se miješati u istoj opremi za primjenu ili u štrcaljki. Zabilježena je precipitacija kod dodavanja vankomicina u otopinu ceftazidima. Stoga je potrebno set za primjenu i intravenske linije ispratiti fiziološkom otopinom između primjene ovih lijekova.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 3 godine

Nakon rekonstitucije/razrjeđenja za intravensku primjenu: do 24 sata. Čuvati na temperaturi 2°C - 8°C (u hladnjaku).

Nakon rekonstitucije/razrjeđenja lijeka Ceftazidim ApštaPharma 1g za intramuskularnu primjenu: Lijek treba primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica:

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije/razrjeđenja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni rekonstituirane/razrijeđene otopine za intravensku primjenu dokazana je za 24 sata na temperaturi 2°C - 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana/razrijeđena otopina se mora odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti dulje od 24 sata pri temperaturi 2°C - 8°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju je pakiran u bezbojne staklene bočice (staklo vrste III) od 10 ml s tamno-sivim bromobutilnim gumenim čepom (tipa I) i aluminijskom kapicom. Pakiranje sadrži 10 bočica.

Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju je pakiran u bezbojne staklene bočice (staklo vrste III) od 50 ml s tamno-sivim bromobutilnim gumenim čepom (tipa I) i aluminijskom kapicom. Pakiranje sadrži 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rekonstituciju

Vidjeti tablice 7 i 8 za volumene koje treba dodati i koncentracije otopina, što može biti korisno kada su potrebne djelomične doze.

Tablica 7: Prašak za otopinu za injekciju

Veličina bočice		Količina otapala koju treba dodati (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g			
	intramuskularno	3 ml	260
	intravenski bolus	10 ml	90
2 g			
	Intravenski bolus	10 ml	170

Napomena:

- Dobiveni volumen otopine ceftazidima u rekonstitucijskom mediju se povećava u ovisnosti o faktoru istiskivanja lijeka što rezultira gore navedenim koncentracijama izraženim u mg/ml

Ceftazidim u koncentraciji od 90 mg/ml je kompatibilan s:

- vodom za injekcije
- otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju.

Tablica 8: Prašak za otopinu za infuziju

Veličina bočice		Količina otapala koju treba dodati (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g			
	Intravenska infuzija	50 ml*	20

2 g			
	Intravenska infuzija	50 ml	40

*Dodavanje se mora odvijati u 2 faze

Napomena:

• Dobiveni volumen otopine ceftazidima u rekonstitucijskom mediju se povećava u ovisnosti o faktoru istiskivanja lijeka što rezultira gore navedenim koncentracijama izraženim u mg/ml

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.

Ceftazidim u koncentraciji između 1 mg/ml i 40 mg/ml je kompatibilan s:

- otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju
- otopinom natrijevog laktata M/6 za injekciju
- složenom otopinom natrijevog laktata za injekciju (Hartmanova otopina)
- otopinom 5%-tne glukoze za injekciju
- otopinom 0,225%-tnog natrijevog klorida i 5%-tne glukoze za injekciju
- otopinom 0,45%-tnog natrijevog klorida i 5%-tne glukoze za injekciju
- otopinom 0,9%-tnog natrijevog klorida i 5%-tne glukoze za injekciju
- otopinom 0,18%-tnog natrijevog klorida i 4%-tne glukoze za injekciju
- otopinom 10%-tne glukoze za injekciju
- Dextran 40 injekcije 10% u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida za injekciju
- Dextran 40 injekcije 10% u 5%-tnoj otopini glukoze za injekciju
- Dextran 70 injekcije 6% u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida za injekciju
- Dextran 70 injekcije 6% u 5%-tnoj otopini glukoze za injekciju

Ceftazidim u koncentraciji između 0,05 mg/ml i 0,25 mg/ml je kompatibilan s intraperitonealnom otopinom Dyalysis Fluid (laktat).

Ceftazidim u koncentraciji iz tablice 7 može se pripremiti za intramuskularnu primjenu s injekcijom lidokainklorida u koncentraciji od 0,5% ili 1%.

Priprema otopina za bolus injekciju:

1. Uvedite iglu štrcaljke kroz zatvarač bočice i injektirajte preporučeni volumen otapala. Vakum može pomoći pri uvlačenju 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.

Priprema otopina za intravensku infuziju iz ceftazidim injekcije u bočici (mini-bag ili prilagođeni set za infuziju Burette):

Pripremiti uz korištenje 50 ml gore navedenih kompatibilnih otapala koji se dodaju u DVIJE faze kako slijedi:

1. Uvedite iglu štrcaljke kroz zatvarač bočice i injektirajte 10 ml otapala.
2. Uklonite iglu štrcaljke i protresite da dobijete bistru otopinu.

3. Nemojte uvoditi iglu za oslobađanje plina dok se lijek potpuno ne otopi. Nakon toga uvedite iglu za oslobađanje plina kroz zatvarač bočice kako biste oslobodili unutarnji pritisak.

4. Preselite rekonstituiranu otopinu iz bočice u otopinu za završnu primjenu (npr. *mini-bag* ili *burette set* za infuziju) u ostatak otapala do konačnog volumena od najmanje 50 ml i primijenite intravenskom infuzijom tijekom 15-30 minuta.

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.

Sav neiskorišteni lijek treba baciti.

Boja otopine lijeka Ceftazidim AptaPharma može biti u rasponu od svijetložute do jantarne. Otopina mora biti bistra i bez vidljivih čestica.

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul.6

1000 Ljubljana

Slovenija

Telefon: +386 51 300 343

Fax: +386 59 336 941

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

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju : HR-H-851502858

Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-495936369

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Ceftazidim AptaPharma 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju :

Datum prvog odobrenja: 28. studenoga 2019.

Ceftazidim AptaPharma 2 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju :

Datum prvog odobrenja: 11. listopada 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. listopada 2021.