

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ceftazidim Hospira 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ceftazidim Hospira 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1165 mg ceftazidim pentahidrata, kar ustreza 1 g of ceftazidima.

Ena viala vsebuje 2330 mg ceftazidim pentahidrata, kar ustreza 2 g of ceftazidima.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 g viala vsebuje 2,2 mmola (ali 51 mg) natrija na vialo.

2 g viala vsebuje 4,5 mmolov (ali 102 mg) natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

1 g - prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2 g - prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

bel do kremasto obarvan kristaliničen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ceftazidim je indiciran za zdravljenje spodaj naštetih okužb pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki (od rojstva).

- bolnišnična pljučnica
- bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi
- bakterijski meningitis
- kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- maligno vnetje zunanega ušesa
- zapletene okužbe sečil
- zapletene okužbe kože in mehkega tkiva
- zapletene intraabdominalne okužbe
- okužbe kosti in sklepov
- peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od zgoraj navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Ceftazidim se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok povišane temperature bakterijska okužba.

Ceftazidim se lahko uporablja med perioperativno profilakso okužb sečil pri bolnikih, zdravljenih s transuretralno resekcijo prostate (TURP).

Pri izbiri ceftazidima je treba upoštevati njegov protibakterijski spekter, ki je v glavnem omejen na aerobne gramnegativne bakterije (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Vedno, kadar je možno, da bakterije-povzročiteljice niso v spektru delovanja ceftazidima, je treba uporabiti skupaj z drugimi protibakterijskimi zdravili.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preglednica 1: Odrasli in otroci ≥ 40 kg

<i>Intermitentna uporaba</i>	
Okužba	Odmerek za aplikacijo
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	Od 100 do 150 mg/kg/dan vsakih 8 ur, največ 9 g na dan ¹
Febrilna nevtropenija	2 g vsakih 8 ur
Bolnišnična pljučnica	
Bakterijski meningitis	
Bakteriemija*	
Okužbe kosti in sklepov	od 1 do 2 g vsakih 8 ur
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	
Zapletene intraabdominalne okužbe	
Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
Zapletene okužbe sečil	od 1 do 2 g vsakih 8 ali 12 ur
Perioperativna profilaksa pri transuretralni resekciji prostate (TURP)	1 g ob uvedbi anestezije, in drugi odmerek ob odstranitvi katetra
Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	od 1 do 2 g vsakih 8 ur
Maligno vnetje zunanega ušesa	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Okužba	Odmerek za aplikacijo
Febrilna nevtropenija	Začetni odmerek 2 g, ki mu sledi stalna infuzija od 4 do 6 g vsakih 24 ur ¹
Bolnišnična pljučnica	
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	
Bakterijski meningitis	
Bakteriemija*	
Okužbe kosti in sklepov	
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	
Zapletene intraabdominalne okužbe	
Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
¹ Pri odraslih z normalno ledvično funkcijo se je odmerek 9 g/dan uporabljal brez neželenih učinkov. *Če je povezana s katero od okužb, navedenih v poglavju 4.1, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.	

Preglednica 2: Otroci < 40 kg

Dojenčki in malčki starejši od 2 mesecev in otroci < 40 kg	Okužba	Običajni odmerek
<i>Intermitentna uporaba</i>		
	Zapletene okužbe sečil	Od 100 do 150 mg/kg/dan v treh

	Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	ločenih odmerkih, največ 6 g/dan
	Maligno vnetje zunanjšega ušesa	
	Nevtropenični otroci	150 mg/kg/dan v treh odmerkih, največji odmerek 6 g/dan
	Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	
	Bakterijski meningitis	
	Bakteriemija*	
	Okužbe kosti in sklepov	Od 100 do 150 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih, največ 6 g/dan
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	
	Zapletene intraabdominalne okužbe	
	Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
<i>Kontinuirana infuzija</i>		
	Febrilna nevtropenija	Začetni odmerek od 60 do 100 mg/kg, ki mu sledi kontinuirana infuzija od 100 do 200 mg/kg/dan, največ 6 g/dan
	Bolnišnična pljučnica	
	Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	
	Bakterijski meningitis	
	Bakteriemija*	
	Okužbe kosti in sklepov	
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	
	Zapletene intraabdominalne okužbe	
	Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
Novorojenčki in dojenčki, stari ≤ 2 meseca	Okužba	Običajni odmerki
<i>Intermitentna uporaba</i>		
	Večina okužb	Od 25 do 60 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih ¹
¹ Pri novorojenčkih in dojenčkih starih ≤ 2 meseca, je lahko razpolovni čas ceftazidima v serumu tri- do štirikrat daljši kot pri odraslih. *Če je povezana s katero od okužb, navedenih v poglavju 4.1, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.		

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ceftazidima v kontinuirani infuziji pri novorojenčkih in dojenčkih, starih 2 ≤ meseca, še nista bili dokazani.

Starejši bolniki

Ker se očistek ceftazidima s starostjo zmanjša, dnevni odmerek pri bolnikih, starejših od 80 let, praviloma ne sme preseči 3 g.

Okvara jeter

Razpoložljivi podatki ne kažejo potrebe po prilagoditvi odmerka v primeru blage do zmerne okvare delovanja jeter. Podatkov študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni (glejte tudi poglavje 5.2). Priporočljiv je natančen klinični nadzor varnosti in učinkovitosti.

Okvara ledvic

Ceftazidim se nespremenjen izloči skozi ledvice. Zato je treba bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerek zmanjšati (glejte tudi poglavje 4.4).

Uporabiti je treba začetni odmerek 1 g. Vzdrževalni odmerki morajo temeljiti na očistku kreatinina:

Preglednica 3: Priporočeni vzdrževalni odmerki pri okvari ledvic – intermitentno infundiranje

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Očistek kreatinina (ml/min)	Približna vrednost kreatinina v serumu $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Priporočeni enkratni odmerek ceftazidima (g)	Pogostnost odmerjanja (ure)
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

Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba odmerek povečati za 50 % ali povečati pogostnost odmerjanja. Pri otrocih moramo vrednosti očistka kreatinina korigirati glede na telesno površino ali čisto telesno maso.

Otroci < 40 kg

Očistek kreatinina (ml/min)**	Približna vrednost kreatinina v serumu* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Priporočeni odmerek mg/kg telesne mase	Pogostnost odmerjanja (ure)
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

*Vrednosti kreatinina v serumu so smernice in lahko ne pomenijo natančno enake stopnje zmanjšanja za vse bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic.
 **Ocenjen na podlagi telesne površine ali izmerjen.

Priporočljiv je natančen klinični nadzor varnosti in učinkovitosti.

Preglednica 4: Priporočeni vzdrževalni odmerki ceftazidima pri okvari ledvic – kontinuirano infundiranje

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Očistek kreatinina (ml/min)	Približna vrednost kreatinina v serumu $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Pogostnost odmerjanja (ure)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Začetni odmerek 2 g, ki mu sledi od 1 do 3 g/24 ur
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Začetni odmerek 2 g, ki mu sledi 1 g/24 ur

≤ 15	> 350 (>4,0)	Ni ocenjeno

Pri izbiri odmerka je priporočljiva previdnost. Priporočljiv je natančen klinični nadzor varnosti in učinkovitosti.

Otroci < 40 kg

Varnost in učinkovitost ceftazidima v kontinuirani infuziji pri otrocih s telesno maso < 40 kg in okvaro ledvic še nista bili dokazani. Priporočljiv je natančen klinični nadzor varnosti in učinkovitosti.

Če je pri otrocih z okvaro ledvic uporabljena kontinuirana infuzija, je treba vrednosti očistka kreatinina korigirati glede na telesno površino ali čisto telesno maso.

Hemodializa

Razpolovni čas v serumu med hemodializo je od 3 do 5 ur.

Po vsaki hemodializi je treba ponovno aplicirati vzdrževalni odmerek ceftazidima, priporočen v preglednicah 5 in 6.

Peritonealna dializa

Ceftazidim lahko prejemajo bolniki na peritonealni dializi in kontinuirani ambulantni peritonealni dializi (CAPD).

Poleg intravenske uporabe je mogoče ceftazidim dodati tudi v dializno tekočino (običajno od 125 do 250 mg v 2 litra dializne raztopine).

Odmerek za bolnike z ledvično okvaro, ki se zdravijo s kontinuirano arteriovensko hemodializo ali visokopretočno hemofiltracijo na oddelku za intenzivno zdravljenje, je 1 g na dan v enkratnem odmerku ali razdeljen na manjše odmerke. Za bolnike, ki se zdravijo z nizkopretočno hemofiltracijo, uporabimo odmerjanje, priporočeno za bolnike z okvaro ledvic.

Za bolnike na venovenski hemofiltraciji in venovenski hemodializi priporočamo odmerjanje, ki je prikazano v spodnjih preglednicah.

Preglednica 5: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemofiltraciji

Rezidualno delovanje ledvic (očistek kreatinina ml/min)	Vzdrževalni odmerek (mg) za hitrost 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

¹Vzdrževalni odmerek je treba dati na vsakih 12 ur.

Preglednica 6: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemodializi

Rezidualno delovanje	Vzdrževalni odmerek (mg) za hitrost pretoka dializata: ¹
----------------------	---------------------------------------------------------------------

ledvic (očistek kreatinina ml/min)	1,0 liter/h			2,0 liter/h		
	Hitrost ultrafiltracije (liter/h)			Hitrost ultrafiltracije (liter/h)		
	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

¹Vzdrževalni odmerek je treba dati na vsakih 12 ur

Način uporabe

Ceftazidim vnašamo intravensko (injekcija ali infuzija) ali globoko intramuskularno (injekcija). Priporočeni mesti za intramuskularno vnašanje sta zgornji zunanji predel velike glutealne mišice ali lateralni predel stegna. Raztopine ceftazidima lahko dajemo neposredno v veno; bolnikom, ki prejemajo parenteralne tekočine, pa ga lahko vnašamo tudi v cevko naprave za vnašanje tekočin.

Standardno priporočena pot uporabe je intermitenta intravenska injekcija ali kontinuirana intravenska infuzija. Intramuskularna uporaba pride v poštev le, če intravenska uporaba ni mogoča ali je za bolnika manj primerna.

Odmerek je odvisen od resnosti, občutljivosti, mesta in vrste okužbe ter od bolnikove starosti in delovanja ledvic.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ceftazidim, kateri koli drug cefalosporin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude preobčutljivosti (npr. anafilaktična reakcija) na katero koli vrsto betalaktamskih protibakterijskih zdravil (peniciline, monobaktame in karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri drugih betalaktamskih protibakterijskih zdravilih so poročali o resnih in včasih smrtnih preobčutljivostnih reakcijah. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje s ceftazidimom nemudoma ukiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja moramo v anamnezi preveriti, ali ima bolnik hude preobčutljivostne reakcije na ceftazidim, druge cefalosporine ali na katera koli druga betalaktamska zdravila. Posebno previdni moramo biti pri bolnikih, ki so že imeli blažjo obliko alergijske reakcije na druge betalaktame.

Ceftazidim ima omejen spekter protibakterijskega delovanja. Ni primeren za zdravljenje kot monoterapija nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za zdravljenje s ceftazidimom. To še posebej velja v primeru zdravljenja bolnikov z bakteriemijo ter pri zdravljenju bakterijskega meningitisa, okužb kože in mehkih tkiv ter okužb kosti in sklepov. Poleg tega je ceftazidim dovzeten za hidrolizo z več beta laktamazami razširjenega spektra (ESBL –

extended spectrum beta lactamases). Zato je treba pri izbiri ceftazidima za zdravljenje upoštevati informacije o prevalenci organizmov, ki izdelujejo ESBL.

S protibakterijskimi zdravili povezani kolitis in psevdomembranski kolitis sta opisana pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, tudi pri ceftazidimu, in lahko segata od blagega do smrtno nevarnega. Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ceftazidima ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja s ceftazidimom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Sočasna uporaba velikih odmerkov cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil, kot so aminoglikozidi ali močni diuretiki (npr. furosemid), ima lahko škodljive učinke na ledvično delovanje.

Ceftazidim se izloča skozi ledvice, zato moramo bolnikom z ledvično okvaro zmanjšati odmerek glede na stopnjo ledvične okvare. Pri bolnikih z okvaro ledvic je potreben natančen nadzor učinkovitosti in varnosti. Pri zdravljenju z neustrezno prilagojenimi odmerki so občasno poročali o nevroloških posledicah (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Med podaljšanim zdravljenjem se lahko pojavi čezmerna rast neobčutljivih mikroorganizmov (npr. enterokoki, glivice), zaradi katerih moramo zdravljenje prekiniti ali uvesti ustrezne dodatne ukrepe zdravljenja. Bolnikovo stanje moramo redno ocenjevati.

Ceftazidim ne vpliva na encimske teste glikozurije, pojavi pa se lahko rahel (lažno pozitiven) vpliv na metode z redukcijo bakra (Benedictova reakcija, Fehlingova reakcija, Clinitest).

Ceftazidim ne moti preizkusa z alkalnim pikratom za kreatinin.

Pri približno 5 % bolnikov se med uporabo ceftazidima pojavi pozitiven Coombsov test, ki lahko ovira navzkrižno testiranje krvi.

Pomembne informacije o sestavini zdravila Ceftazidim Hospira:

1g: To zdravilo vsebuje 2,2 mmola natrija (51 mg) na vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

2g: To zdravilo vsebuje 4,5 mmole natrija (102 mg) na vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so bile izvedene le s probenecidom in furosemidom.

Sočasna uporaba velikih odmerkov nefrotoksičnih zdravil lahko neugodno vpliva na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Kloramfenikol deluje *in vitro* antagonistično na ceftazidim in druge cefalosporine. Klinični pomen tega delovanja ni znan, vendar pa moramo, kadar se načrtuje sočasen vnos ceftazidima s kloramfenikolom, upoštevati možnost antagonizma.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je malo podatkov o uporabi ceftazidima pri nosečnicah. Študije na živalih ne navajajo direktnih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod ali razvoj dojenčka (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Ceftazidim Hospira se naj predpiše nosečnicam le v primeru, če korist prevlada nad tveganjem.

Dojenje

Ceftazidim se v majhnih količinah izloča v materino mleko, toda pri terapevtskih odmerkih ceftazidima se ne pričakuje učinkov na dojene otroke.

Ceftazidim se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Podatki niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Kljub temu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so eozinofilija, trombocitoza, flebitis ali tromboflebitis pri intravenski uporabi, driska, prehodno povišanje jetrnih encimov, makulopapularen ali urtikarijski izpuščaj, bolečine in/ali vnetje po intramuskularni injekciji in pozitiven Coombsov test.

Za določitev pogostnosti pogostih in občasnih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki sponzoriranih in nesponzoriranih kliničnih preskušanj. Za določitev pogostnosti vseh ostalih neželenih učinkov so bili uporabljeni podatki, pridobljeni s spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil, kot pa na dejansko pogostnost. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki: ($< 1/10.000$)

Neznana: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Zelo redki</u>	<u>Ni znano</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>		kandidoza (vključno z vaginitisom in glivično okužbo v ustih)		
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	eozinofilija, trombocitoza	nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija		agranulocitoza, hemolitična anemija, limfocitoza
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				anafilaksija (vključno z bronhospazmom in/ali hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)
<u>Bolezni živčevja</u>		glavobol, omotica		nevrološke posledice ¹ , parestezije
<u>Žilne bolezni</u>	flebitis ali tromboflebitis pri intravenski uporabi			
<u>Bolezni prebavil</u>	driska	s protibakterijskim zdravilom povezana driska ali kolitis ² (glejte poglavje 4.4) bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje		Slab okus
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	Prehodno zvišanje enega ali več jetrnih encimov ³			zlatenica
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	makulopapulozen ali urtikarijski izpuščaj	srbenje		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, angioedem, z zdravilom povzročena reakcija z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) ⁵
<u>Bolezni sečil</u>		prehodno povišanje sečnine v krvi, sečninskega dušika v krvi in/ali kreatinina v serumu	Intersticijski nefritis, akutna odpoved ledvic	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	bolečine in/ali vnetje po intramuskularnem injiciranju	povišana telesna temperatura		
<u>Preiskave</u>	pozitiven Coombsov test ⁴			

¹ Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jim odmerka ceftazidima niso ustrezno zmanjšali, so bile zabeležene nevrološke posledice, vključno s tremorjem, mioklonijo, konvulzijami, encefalopatijo in komo.

² Driska in kolitis sta lahko povezana s *Clostridium difficile* in se lahko kaže kot psevdomembranski kolitis.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalna fosfataza.

⁴ Pozitiven Coombsov test se pojavi pri približno 5 % bolnikov in lahko zmoti navzkrižno testiranje krvi.

⁵ V redkih poročilih je bil DRESS povezan s ceftazidimom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslov: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje ima lahko nevrološke posledice, med njimi encefalopatijo, konvulzije in komo.

Znaki prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo, če odmerek ni primerno znižan pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Serumske koncentracije ceftazidima lahko zmanjšamo s hemodializo ali peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; cefalosporini tretje generacije. Oznaka ATC: J01DD02.

Mehanizem delovanja

Ceftazidim zavira sintezo bakterijske celične stene po vezavi na penicilin-vezoče beljakovine (PBP). Rezultat tega je ustavljena biosinteza celične stene (peptidoglikana), ki vodi do lize bakterijske stene in smrti bakterije.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Ugotovljeno je, da je za cefalosporine najpomembnejši farmakokinetično-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek odmernega intervala, v katerem je koncentracija nevezanega zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ceftazidima za posamezno ciljno vrsto (tj. % T > MIK).

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij na ceftazidim je lahko posledica enega ali več naslednjih mehanizmov:

- hidrolize z betalaktamazami. Ceftazidim lahko učinkovito hidrolizirajo določene širokospektralne betalaktamaze (ESBL), vključno z družino SHV, in encimi AmpC, ki so lahko inducirani ali stabilno dereprimirani v določenih aerobnih gramnegativnih bakterijskih vrstah,
- zmanjšane afinitete penicilin-vezočih beljakovin za ceftazidim,
- neprepustnosti zunanje membrane, ki omeji dostop ceftazidima do penicilin-vezočih beljakovin v gramnegativnih organizmih,
- bakterijskih iztočnih črpalk.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), ki jih je postavil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so naslednje:

Organizem	Mejne vrednosti (mg/L)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	-	>8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ²	≤4	8	>8

S = občutljivi, I = intermediarni, R = odporni

¹Mejne vrednosti so povezane z zdravljenjem z visokimi odmerki (2 g x 3).

²Z vrsto nepovezane mejne vrednosti so določili v glavnem na podlagi FK/FD podatkov in niso odvisne od porazdelitve MIK specifičnih vrst. Namenjene so samo za uporabo pri vrstah, ki niso omenjene v preglednici ali v opombah.

Mikrobiološka občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost ceftazidima, vsaj pri nekaterih vrstah okužb, vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (drugi) <i>Providencia spp.</i>
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
<u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp</i> (drugi) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{‡‡} <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Grampozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium perfringens</i>

<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativni anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Inherentno odporne vrste
<u>Grampozitivni aerobi:</u> Enterocoki, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativni anaerobi</u> <i>Bacteroides</i> spp. (številni sevi <i>Bacteroides fragilis</i> so odporni).
<u>Drugi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[£] Za na meticilin občutljivi <i>S. aureus</i> velja, da ima inherentno majhno občutljivost na ceftazidim. Vsi proti meticilinu odporni <i>S. aureus</i> so odporni na ceftazidim. ^{££} Pri <i>S. pneumoniae</i> z intermediarno občutljivostjo na penicilin ali odpornostjo na penicilin je mogoče pričakovati vsaj zmanjšano občutljivost na ceftazidim. ⁺ Velike deleže odpornosti so ugotovili v eni ali več predelih/državah/regijah znotraj EU.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularnem vnosu odmerka 500 mg in 1 g ceftazidima se hitro pojavi največja plazemska koncentracija, ki znaša 18 mg/l oziroma 37 mg/l. Pet minut po intravenski bolusni injekciji odmerka 500 mg znaša plazemska koncentracija 46 mg/l, po odmerku 1 g znaša 87 mg/l in po odmerku 2 g znaša 170 mg/l. Kinetika ceftazidima je po intravenski ali intramuskularni uporabi enega odmerka od 500 mg do 2 g linearna.

Porazdelitev

Na beljakovine v serumu se ceftazidim veže približno v 10 %. Koncentracije, ki presegajo MIK za pogostne mikroorganizme, se lahko dosegajo v tkivih, kot so kosti, srce, žolč, sputum, vodni tekočini ter v sinovialni, plevralni in peritonealni tekočini. Ceftazidim z lahkoto prehaja skozi posteljico, izloča pa se tudi v materino mleko. Skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado prehaja slabo, zato so njegove koncentracije v cerebrospinalni tekočini majhne, kadar ni prisotno vnetje. Če pa so meninge vnete, dosega ceftazidim v cerebrospinalni tekočini koncentracije od 4 do 20 mg/l ali višje.

Biotransformacija

Ceftazidim se v telesu ne presnavlja.

Izločanje

Po parenteralni aplikaciji se plazemske koncentracije znižujejo s približno 2-urnim razpolovnim časom. Ceftazidim se izloča nespremenjen, v aktivni obliki, v seč z glomerulno filtracijo; približno 80 do 90 % vnesenega odmerka se izloči s sečem v 24 urah. Z žolčem se izloči manj kot 1 % vnesenega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je izločanje ceftazidima zmanjšano in odmerek je treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Blago do zmerno moteno delovanje jeter ni vplivalo na farmakokinetiko ceftazidima pri osebah, ki so ceftazidim prejemale 5 dni po 2 g na 8 ur intravensko, ob tem pa niso imele okvarjenega delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Zmanjšan očistek, ugotovljen pri starejših bolnikih, je bil predvsem posledica s starostjo povezanega zmanjšanja ledvičnega očistka ceftazidima. Pri bolnikih, starih 80 let ali več, je povprečni eliminacijski razpolovni čas znašal od 3,5 do 4 ure po enkratni uporabi ali po 7-dnevni ponavljajoči se uporabi bolusnih intravenskih injekcij 2 g, dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Pri nedonošenih in donošenih novorojenčkih se razpolovni čas ceftazidima po odmerkih od 25 do 30 mg/kg podaljša za 4,5 do 7,5 ur. Do 2. meseca starosti je razpolovni čas znotraj vrednosti za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenosti s ceftazidimom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Ceftazidima ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Ceftazidim je manj stabilen v raztopini natrijevega hidrogenkarbonata za injiciranje kot v drugih intravenskih raztopinah. Zato natrijevega hidrogenkarbonata kot topilo ne priporočamo.

Ceftazidima in aminoglikozidov ne smemo mešati v istem infuzijskem kompletu ali isti brizgi.

Ko so vankomicin dodali raztopini ceftazidima, so poročali so o obarjanju. Kanile in katetre za intravensko uporabo je treba med uporabo ceftazidima in vankomicina izprati s fiziološko raztopino, da bi preprečili precipitacijo.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Po rekonstituciji:

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/ rekonstitucije/ redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi.

Če zdravila ne uporabimo takoj, so čas in pogoji shranjevanja zdravila med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 g: prašek v 20 ml viali iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprti z bromobutilnimi gumijastimi zamaški in snemljivimi aluminijstimi zaporkami.

2 g: prašek v 100 ml viali iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprti z bromobutilnimi gumijastimi zamaški in snemljivimi aluminijstimi zaporkami.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 ali 25 vial na škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Vse velikosti vial zdravila Ceftazidim Hospira so polnjene pod znižanim tlakom. Ko se zdravilo raztopi, se sprosti ogljikov dioksid in razvije pozitiven tlak. Majhne mehurčke ogljikovega dioksida v pripravljeni raztopini lahko zanemarimo.

Navodila za pripravo

Glejte preglednico za količino vehikla, ki jo je treba dodati, in koncentracije raztopine, ki vam lahko pomaga, kadar potrebujete delne odmerke.

Velikost vial		Količina vehikla, ki jo je treba dodati (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje			
1 g	Intramuskularno	3 ml	260
	Intravenski bolus	10 ml	90
	Intravenska infuzija	50 ml*	20
2 g prašek za raztopino za infundiranje			
2 g	Intravenski bolus	10 ml	170
	Intravenska infuzija	50 ml*	40

*Opomba: Dodajanje je treba izvesti v dveh stopnjah.

Zdravilo Ceftazidim Hospira se lahko pripravi za intramuskularno uporabo z 0,5 % ali 1 % raztopino lidokainijevega klorida za injiciranje le za 1 g.

Barvni razpon raztopin je od svetlo rumene do jantarne, odvisno od koncentracije, topil in uporabljenih pogojev shranjevanja. Te barvne različice v okviru navedenih priporočil ne vplivajo negativno na jakost zdravila.

Zdravilo Ceftazidim Hospira je v koncentracijah med 1 mg/ml in 40 mg/ml kompatibilno z:

- 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida za injiciranje (0,9 %)
- M/6 raztopino natrijevega laktata za injiciranje

- kombinirano raztopino natrijevega laktata za injiciranje (Hartmannovo raztopina)
- 5 % raztopino glukoze za injiciranje
- 0,225 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze za injiciranje
- 0,45 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze za injiciranje
- 0,9 % raztopino natrijevega klorida in 5 % raztopino glukoze za injiciranje
- 0,18 % raztopino natrijevega klorida in 4 % raztopino glukoze za injiciranje
- 10 % raztopino glukoze za injiciranje
- 10 % raztopino Dextrana 40 v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje
- 10 % raztopino Dextrana 40 v 5 % raztopini glukoze za injiciranje
- 6 % raztopino Dextrana 70 v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje
- 6 % raztopino Dextrana 70 v 5 % raztopini glukoze za injiciranje

Zdravilo Ceftazidim Hospira je v koncentracijah med 0,05 mg/ml in 0,25 mg/ml kompatibilno z intraperitonealno dializno tekočino (laktat).

1 g in 2 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje:

Priprava raztopine za bolusno injiciranje:

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte priporočeno količino topila. Pri injiciranju topila lahko pomaga vakuum. Odstranite iglo brizge.
2. Stresajte, da se vsebina raztopi; ogljikov dioksid se bo sprostil in v približno 1 do 2 minutah bo na voljo bistra raztopina.
3. Obrnite vialo. S popolnoma pritisnjenim batom brizge vstavite iglo skozi zaporko viala in izvlecite celotno količino raztopine v brizgo (tlak v viali lahko pomaga pri vleku). Poskrbite, da igla ostane v raztopini in ne vstopi v prazni prostor. Odvzeta raztopina lahko vsebuje majhne mehurčke ogljikovega dioksida; te lahko zanemarite.

Te raztopine je mogoče dati neposredno v veno ali v cevko infuzijskega kompleta, če je bolnik prejema parenteralne tekočine. Zdravilo Ceftazidim Hospira je kompatibilno z najbolj pogosto uporabljenimi intravenskimi tekočinami.

1 g, 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Priprava raztopin za intravensko infuzijo iz injekcije ceftazidima v standardni viali (mini-vrečka ali komplet vrste *burette*):

Za uporabo pripravite skupno 50 ml (za 1 g in 2 g viala) kompatibilnega topila, ki ga dodate v DVEH korakih, ko je navedeno spodaj:

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml topila.
2. Izvlecite iglo in pretresite vialo, da dobite bistro raztopino.
3. Ne vstavljajte odzračevalne igle, dokler se zdravilo ne raztopi. Vstavite odzračevalno iglo skozi zaporko viala, da se sprosti notranji tlak.
4. Prenesite rekonstituirano raztopino h končnemu vehiklu za apliciranje (npr. mini-vrečka ali komplet vrste *burette*), da je skupni volumen najmanj 50 ml, in aplicirajte v 15 do 30 minutni intravenski infuziji.

Opomba: Za ohranjanje sterilnosti izdelka je pomembno, da odzračevalna igla ni vstavljena skozi zaporko viala, preden se zdravilo raztopi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire, CV313RW, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02208/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 8. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.08.2015