

1. IME ZDRAVILA

Fortum 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 g ceftazidima (v obliki ceftazidim pentahidrata) in 118 mg natrijevega karbonata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 52 mg (2,3 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Viale vsebujejo bel do kremno bel sterilen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fortum je indicirano 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 zunanjega 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 ceftazidim 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
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	100 do 150 mg/kg/dan vsakih 8 ur, največji odmerek 9 g na dan ¹
Febrilna nevtropenija	2 g vsakih 8 ur
Bolnišnična pljučnica	
Bakterijski meningitis	
Bakteriemija*	
Okužbe kosti in sklepov	1-2 g vsakih 8 ur
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	
Zapletene intraabdominalne okužbe	
Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	1-2 g vsakih 8 ur ali 12 ur
Zapletene okužbe sečil	
Perioperativna profilaksa pri transuretralni resekciji prostate (TURP)	1 g ob uvedbi anestezije in drugi odmerek ob odstranitvi katetra
Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	1-2 g vsakih 8 ur
Maligno vnetje zunanega ušesa	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Okužba	Odmerek
Febrilna nevtropenija	Polnilni odmerek 2 g, ki mu sledi kontinuirana infuzija 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 mali otroci, starejši od 2 mesecev, in otroci < 40 kg	Okužba	Običajen odmerek
<i>Intermitentna uporaba</i>		
	Zapletene okužbe sečil	100-150 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih, največ 6 g/dan
	Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	
	Maligno vnetje zunanjega ušesa	
	Nevtropenični otroci	150 mg/kg/dan v treh odmerkih, največ 6 g/dan
	Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	
	Bakterijski meningitis	
	Bakteriemija*	
	Okužbe kosti in sklepov	100-150 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	Polnilni odmerek 60-100 mg/kg, ki mu sledi kontinuirana infuzija 100-200 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	Običajen odmerek
<i>Intermitentna uporaba</i>		
	Večina okužb	25-60 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 zdravila Fortum v kontinuirani infuziji pri novorojenčkih in dojenčkih, starih ≤ 2 meseca, nista ugotovljeni.

Starejši

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 polnilni odmerek 1 g. Vzdrževalni odmerki morajo temeljiti na očistku kreatinina.

Preglednica 3: Priporočeni vzdrževalni odmerki zdravila Fortum 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 odmerek zdravila Fortum (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 teže	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 zdravila Fortum 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)	Polnilni odmerek 2 g, ki mu sledi od 1 g do 3 g/24 ur
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Polnilni 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 zdravila Fortum v kontinuirani infuziji pri otrocih s telesno težo < 40 kg in okvaro ledvic nista ugotovljeni. Priporočljiv je natančen klinični nadzor varnosti in učinkovitosti.

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

Hemodializa

Serumski razpolovni čas 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 razdeljeno na manjše odmerke. Za bolnike, ki se zdravijo z nizkopretočno hemofiltracijo, uporabimo odmerjanje, priporočeno za bolnike z ledvično okvaro.

Za bolnike na venovenski hemofiltraciji in venovenski hemodializi priporočamo odmerjanje, ki je prikazano v spodnjih preglednicah 5 in 6.

Preglednica 5: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemofiltraciji

Rezidualno delovanje ledvic (očistek kreatinina v 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

¹ Vzdrževalni odmerek je treba ponovno dati vsakih 12 ur.

Preglednica 6: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemodializi

Rezidualno delovanje ledvic (očistek kreatinina v ml/min)	Vzdrževalni odmerek (mg) za hitrost pretoka dializata ¹ :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Hitrost ultrafiltracije (l/h)			Hitrost ultrafiltracije (l/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

¹ Vzdrževalni odmerek je treba dati vsakih 12 ur.

Način uporabe

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

Zdravilo Fortum 1 g je treba dati z intravensko injekcijo ali infuzijo, ali z globoko intramuskularno injekcijo. Priporočeni mesti za intramuskularno injiciranje sta zgornji zunanji kvadrant mišice *gluteus maximus* ali lateralni del stegna. Raztopino Fortum se lahko da neposredno v veno ali v infuzijski

sistem, če bolnik prejema parenteralne tekočine. Standardna priporočena pot uporabe je intermitentna intravenska injekcija ali neprekinjena intravenska infuzija. Intramuskularna uporaba pride v poštev le, če intravenska uporaba ni mogoča ali je za bolnika manj primerna.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za ceftazidim, katerikoli drug cefalosporin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude preobčutljivosti (npr. anafilaktične reakcije) na katerokoli vrsto betalaktamskih protibakterijskih zdravil (peniciline, monobaktame in karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

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 prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

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

Spekter delovanja

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

Pseudomembranski kolitis

S protibakterijskimi zdravili povezani kolitis in pseudomembranski 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.

Delovanje ledvic

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).

Čezmerna rast neobčutljivih organizmov

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

Vpliv na rezultate testov

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.

Vsebnost natrija

Pomembne informacije o vsebnosti natrija v zdravilu Fortum:

Zdravilo Fortum 1 g vsebuje 52 mg (2,3 mmol) natrija na vialo.

Vsebnost natrija 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 ni znan, vendar pa moramo, kadar se načrtuje sočasen vnos zdravila Fortum 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 Fortum 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

Podatkov ni 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 zvišanje 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>Neznana</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 in 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, multififormni eritem, angioedem , z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁴
<u>Bolezni sečil</u>		prehodno zvišanje 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 ⁵			

¹ Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jim odmerka zdravila Fortum 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 psevdomembranozni kolitis.

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

⁴ Zabeleženi so bili redki primeri, ki DRESS povezujejo s ceftazidinom.

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

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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.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. Drugi betalaktamski antibiotiki, tretja generacija cefalosporinov. Oznaka ATC: J01DD02.

Mehanizem delovanja

Delovanje ceftazidima temelji na zaviranju sinteze 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 farmakokinetični-farmakodinamični indeks, ki korelira z učinkovitostjo *in vivo*, odstotek odmernega intervala, v katerem je koncentracija nevezanega zdravila nad minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) ceftazidima za posamezno ciljno vrsto (tj. % T > MIC).

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij proti ceftazidimu je lahko posledica enega ali več naslednjih mehanizmov:

- hidrolize z betalaktamazami. Ceftazidim lahko učinkovito hidrolizirajo beta-laktamaze z razširjenim spektrom (ESBLs), vključno z družino SHV ESBL, 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 efluksnih črpalk.

Mejne vrednosti

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

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 visokoodmernim zdravljenjem (2 g x 3).

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

Mikrobiološka občutljivost

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

Pogosto občutljive vrste

Gram-pozitivni aerobi:

<p><i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i></p>
<p><u>Gram-negativni 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</i> spp. (drugi) <i>Providencia</i> spp.</p>
<p><u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u></p>
<p><u>Gram-negativni aerobi:</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</i> spp. (drugi) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i>[£] <i>Streptococcus pneumoniae</i>^{££} <i>Streptokok skupine viridans</i></p>
<p><u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p><u>Inherentno odporni organizmi</u></p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus</i> spp., vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p>
<p><u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Bacteroides</i> spp. (številni sevi <i>Bacteroides fragilis</i> so odporni).</p>
<p><u>Drugi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p>
<p>[£]Za meticilin občutljivi <i>S. aureus</i> velja, da ima inherentno majhno občutljivost za ceftazidim. Vsi proti meticilinu odporni <i>S. aureus</i> so odporni proti ceftazidimu.</p> <p>^{££}Pri <i>S. pneumoniae</i> z intermediarno občutljivostjo za penicilin ali odpornostjo proti penicilinu je mogoče pričakovati vsaj zmanjšano občutljivost za ceftazidim.</p>

+ Velike deleže odpornosti so ugotovili v eni ali več predelih/državah/regijah v EU.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularnem vnosu odmerka po 500 mg se hitro pojavi največja plazemska koncentracija, ki znaša 18 mg/l, pri odmerku 1 g pa 37 mg/l. Pet minut po intravenski bolusni injekciji odmerka po 500 mg znaša plazemska koncentracija 46 mg/l, pri odmerku 1 g 87 mg/l in pri odmerku 2 g 170 mg/l. Kinetika ceftazidima je po intravenski ali intramuskularni uporabi enega odmerka od 0,5 do 2 g linearna.

Porazdelitev

Na beljakovine v serumu se ceftazidim veže približno 10 %. Koncentracije, ki presegajo MIC za pogostne mikroorganizme, se lahko dosegajo v tkivih, kot so kosti, srce, žolč, sputum, vodni tekočini ter sinovialni, plevralni in peritonealni tekočini. Ceftazidim z lahkoto prehaja skozi posteljico, izloča pa se tudi v materino mleko. Skozi neokrnjeno 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.

Presnova

Ceftazidim se v telesu ne presnavlja.

Izločanje

Po parenteralni aplikaciji se plazemske koncentracije znižujejo s približno 2-urno razpolovno dobo. 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

Zmanjšani 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 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 ure. Do 2. meseca starosti je razpolovni čas znotraj vrednosti za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se 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 (sterilen)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Fortum je v raztopini natrijevega bikarbonata za injiciranje manj stabilno kot v drugih intravenskih tekočinah, zato ga ne priporočamo kot sredstvo za redčenje. Zdravila Fortum in aminoglikozidov ne smemo mešati v isti napravi za vnašanje zdravil ali brizgi. Poročila navajajo, da prihaja pri dodajanju vankomicina raztopini ceftazidima do obarjanja. Opremo za parenteralno vnašanje zdravil in intravenske cevke moramo pred vnosom enega za drugim splakniti.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 6 dni pri temperaturi 4 °C in 9 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. V nasprotnem primeru je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, praviloma pa ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Rok uporabnosti po razredčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 6 dni pri temperaturi 4 °C in 9 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno in razredčeno raztopino uporabiti takoj. V nasprotnem primeru je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, praviloma pa ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Zdravilo Fortum 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je pakirano v 17 ml, 26 ml, 60 ml ali 77 ml vialah iz prozornega stekla tipa III (Ph.Eur.) z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijško snemno zaporo.

Pakiranje po 1, 5, 10, 50 ali 100 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale zdravila Fortum vseh velikosti so polnjene pod zmanjšanim tlakom. Ko se zdravilo topi, izhaja ogljikov dioksid in razvije se pozitiven tlak. Majhne mehurčke ogljikovega dioksida v pripravljene raztopini lahko zanemarimo.

Navodila za rekonstitucijo

Glejte preglednici 7 in 8 za dodane količine in koncentracije raztopin, kar je lahko koristno, če so potrebni frakcionirani odmerki.

Preglednica 7: Prašek za raztopino za injiciranje

Velikost vial		Količina dodanega sredstva za redčenje (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g	Intramuskularno	3 ml	260
	Intravenski bolus	10 ml	90

Opomba:

- Končni volumen raztopine ceftazidima v mediju za rekonstitucijo je povečan zaradi upoštevanega volumna izpodrinjene tekočine zaradi zdravilne učinkovine, kar se kaže v navedenih koncentracijah v mg/ml v zgornji tabeli.

Preglednica 8: Prašek za raztopino za infundiranje

Velikost vial		Količina dodanega sredstva za redčenje (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g	Intravensko infundiranje	50 ml*	20

* Sredstvo za redčenje je treba dodati v dveh delih.

Opomba:

- Končni volumen raztopine ceftazidima v mediju za rekonstitucijo je povečan zaradi upoštevanega volumna izpodrinjene tekočine zaradi zdravilne učinkovine, kar se kaže v navedenih koncentracijah v mg/ml v zgornji tabeli.

Barva raztopine je svetlo rumena do jantarjeva, odvisno od koncentracije, sredstva za redčenje in razmer med shranjevanjem. Če upoštevamo našeta priporočila za uporabo in ravnanje z zdravilom, različna obarvanost raztopine ne zmanjšuje njegove učinkovitosti.

Ceftazidim je v koncentracijah od 1 mg/ml do 40 mg/ml kompatibilen z:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje
- M/6 raztopino natrijevega laktata za injiciranje
- sestavljeno raztopino natrijevega laktata za injiciranje (Hartmannova 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 dekstrana 40 za injiciranje v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje
- 10 % raztopino dekstrana 40 za injiciranje v 5 % raztopini glukoze za injiciranje
- 6 % raztopino dekstrana 70 za injiciranje v 0,9 % raztopini natrijevega klorida za injiciranje
- 6 % raztopino dekstrana 70 za injiciranje v 5 % raztopini glukoze za injiciranje.

Ceftazidim je v koncentracijah od 0,05 mg/ml do 0,25 mg/ml kompatibilen s tekočino za intraperitonealno dializo (laktatom).

Raztopino ceftazidima za intramuskularno vnašanje v koncentraciji, navedeni v preglednici 7, lahko pripravimo z 0,5 % ali 1 % raztopino lidokainijevega klorida za injiciranje.

Priprava raztopin za bolusno injiciranje

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte priporočeno količino topila. Vakuuum lahko pomaga vstopu topila. Odstranite iglo brizge.
2. Pretresite, da se raztopi: sprost se ogljikov dioksid. Čez 1 do 2 minuti se pojavi bistra raztopina.
3. Obrnite vialo. Medtem ko je bat brizge potisnjen do konca v brizgo, zabodite iglo skozi zaporko viala in izvlcite celotno količino raztopine v brizgo (tlak v viali lahko pomaga izvleči raztopino). Poskrbite, da igla ostane v raztopini in ne pride v prazni prostor. Izvlečena tekočina lahko vsebuje majhne mehurčke ogljikovega dioksida, ki pa se jih lahko zanemari.

Te raztopine je mogoče dati neposredno v veno ali v aplikacijski sistem, če bolnik prejema parenteralne tekočine. Ceftazidim je kompatibilen z zgoraj navedenimi intravenskimi tekočinami.

Priprava raztopin za intravensko infundiranje z injiciranjem ceftazidima iz pakiranja s standardno vialo (mini-vrečka ali komplet biretnega tipa)

Pripravite z uporabo skupne količine 50 ml kompatibilnega topila (navedeni zgoraj), dodanega v DVEH stopnjah, kot je opisano spodaj.

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml topila.
2. Izvlcite iglo in pretresite vialo, da nastane bistra raztopina.
3. Dokler se zdravilo ne raztopi, ne vstavljajte odzračevalne igle. Nato skozi zaporko na viali vstavite odzračevalno iglo, da se notranji tlak izravna.
4. Prenesite pripravljeno raztopino v vsebnik za končno apliciranje (npr. mini-vrečko ali komplet biretnega tipa), tako da je celotna količina vsaj 50 ml, in uporabite v 15- do 30-minutni intravenski infuziji.

Opomba: Za ohranitev sterilnosti zdravila je pomembno, da odzračevalne igle ne zabodete skozi pokrovček viala, dokler se zdravilo ne raztopi.

Neporabljeno raztopino antibiotika je treba zavreči.

Samo za enkratno uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/93/00650/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 08.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.11.2017