

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ceftazidim Apta 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Ceftazidim Apta vsebuje 1 g ceftazidima (v obliki ceftazidim pentahidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Ceftazidim Apta vsebuje 52 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek je bele do svetlo rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftazidim Apta 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 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 z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane 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	
Zapletene okužbe sečil	1-2 g vsakih 8 ur 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	1 g do 2 g vsakih 8 ur
Maligno vnetje zunanega ušesa	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Okužba	Odmerek
Febrilna nevtropenija	Polnilni odmerek 2 g, ki mu sledi konstantna 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
	Kronično gnojno vnetje	

	srednjega ušesa	6 g/dan
	Maligno vnetje zunanjega ušesa	
	Nevtropenični otroci	
	Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	150 mg/kg/dan v treh odmerkih, največji odmerek
	Bakterijski meningitis	6 g/dan
	Bakteriemija*	
	Okužbe kosti in sklepov	
	Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	100-150 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih, največ
	Zapletene intraabdominalne okužbe	6 g/dan
	Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
<i>Kontinuirana infuzija</i>		
	Febrilna nevtropenija	Polnilni odmerek
	Bolnišnična pljučnica	60-100 mg/kg, ki mu sledi
	Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	kontinuirana infuzija
	Bakterijski meningitis	100-200 mg/kg/dan, največ
	Bakteriemija*	6 g/dan
	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 Ceftazidim Apta 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.

Jetrna okvara

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 Ceftazidim Apta 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 <u>Ceftazidim Apta</u> (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 Ceftazidim Apta 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 Ceftazidim Apta 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 spodnji preglednici.

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 naslednji tabeli.

Preglednica 5: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemofiltraciji

Preostanek ledvičnega delovanja (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

¹Vzdrževalni odmerek je treba ponovno dati vsakih 12 ur.

Preglednica 6: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemodializi

Preostanek ledvičnega delovanja (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

¹Vzdrževalni odmerek je treba dati vsakih 12 ur.

Način uporabe

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

Standardno priporočena pot uporabe je intermitentna 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.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, kateri koli drug cefalosporin ali katero koli 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

Preobčutljivostne reakcije

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.

Antibakterijski spekter

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.

Kolitis

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.

Uporaba cefalosporinov in nefrotoksičnih zdravil

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

Okvara ledvic

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 poglavja 4.2 in 4.8).

Dolgotrajno zdravljenje

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 serološke teste

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 Apta:

Zdravilo Ceftazidim Apta vsebuje 52 mg natrija na vialo.

To morajo upoštevati bolniki, 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 Ceftazidim Apta 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 Apta 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 ($< 1/10.000$)

Ni znano (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 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, multiformni eritem, angioedem, DRESS ⁵
<u>Bolezni sečil</u>		prehodno zvišanje sečnine v krvi, sečninskega dušika v krvi in/ali kreatinina v serumu	intersticijski nephritis, akutna odpoved ledvic	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	bolečine in/ali vnetje po intramuskularnem injiciranju	zvišana telesna temperatura		
<u>Preiskave</u>	pozitiven Coombsov test ⁴			

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

²Driska 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 Pozitiven Coombsov test se pojavi pri približno 5 % bolnikov in lahko zmoti navzkrižno testiranje krvi.

⁵ V redkih primerih so poročali o pojavu DRESS (z zdravilom povzročeni kožni izpuščaji z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi) v povezavi 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 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. 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. Nemenjene 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.

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (drugi) <i>Providencia spp.</i>
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u>
<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>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (drugi) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ££
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i>

<u>Peptostreptococcus spp.</u>
<u>Gram-negativni anaerobi</u>
<u>Fusobacterium spp.</u>
<u>Inherentno odporni organizmi</u>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> Enterococci, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativni 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 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.
^{‡‡} Pri <i>S. pneumoniae</i> z intermediarno občutljivostjo za penicilin ali odpornostjo proti penicilinu je mogoče pričakovati vsaj zmanjšano občutljivost za ceftazidim.
+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 dosežajo v tkivih, kot so kosti, srce, žolč, sputum, vodni tekočini ter sinovialni, pleuralni in peritonealni tekočini. Ceftazidim z lahkoto prehaja skozi posteljico, izloča pa se tudi z materinim mlekom. 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

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Ceftazidim Apta je v raztopini natrijevega bikarbonata za injiciranje manj stabilno kot v drugih intravenskih tekočinah, zato ga ne priporočamo kot sredstvo za redčenje. Ceftazidima 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.

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

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti suhe snovi
2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji zdravila je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2-8 °C. Iz mikrobiološkega vidika je potrebno pripravljeno raztopino porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno ne presega 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla zdravila Ceftazidim Apta vsebuje pet 30-ml steklenih vial s praškom za raztopino za injiciranje/infundiranje. Viale so zaprte z gumijastim zamaškom in pokrite z aluminijastim pokrovčkom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Velikost vial		Količina dodanega sredstva za redčenje (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
1 g	intramuskularno	3 ml	260
	intravenski bolus	10 ml	90
	intravenska infuzija	50 ml #	20

OPOMBA: Sredstvo za redčenje je treba dodati v dveh delih (glejte besedilo).

Zdravilo Ceftazidim Apta je kompatibilno z večino intravenskih tekočin, ki jih običajno uporabljamo. Vendar pa kot vehikel za redčenje ni priporočljivo uporabiti natrijevega bikarbonata (glejte poglavje 6.2).

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 pri 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,
- kombinirano raztopino natrijevega laktata za injiciranje (Hartmannovo raztopino),
- 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje,
- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopino 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 lahko pripravimo z 0,5 % (5 mg/ml) ali 1 % (10 mg/ml) raztopino lidokainijevim kloridom za injiciranje.

Priprava raztopin za bolusno injiciranje

JAZMP-IB/006G, T/007-14.11.2016

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte priporočeno količino topila. Vakuum lahko pomaga vstopu topila. Odstranite iglo brizge.
2. Pretresite, da se raztopi: sprosti 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 izvlecite 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 večino običajno rabljenih intravenskih tekočin.

Priprava raztopine ceftazidima za intravensko infuzijo iz zdravila Ceftazidim Apta (preko seta za intravensko infundiranje)

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

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko viala in injicirajte 10 ml sredstva za redčenje v vialo po 1 g.
2. Izvlecite iglo in pretresite vialo, da bo nastala bistra raztopina.
3. Ne vstavite odzračevalne igle, dokler se zdravilo ne raztopi. Skozi zaporko viala vstavite odzračevalno iglo, da se notranji tla izravna.
4. Prenesite pripravljeno raztopino v vsebnik za končno apliciranje (set za intravensko infundiranje), 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.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/13/00356/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.10.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.11.2016