

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ceftazidim Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica vsebuje 2000 mg ceftazidima (v obliki ceftazidim pentahidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Zdravilo Ceftazidim Kabi 2000 mg vsebuje 4,6 mmol (104 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Bel do rumenkast 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 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

Intermitentna uporaba	
Okužba	Odmerek
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 zunanjega ušesa	
Kontinuirana infuzija	
Okužba	Odmerek
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 mali otroci, starejši od 2 mesecev in otroci < 40 kg	Okužba	Običajni odmerek
Intermitentna uporaba		
	Zapletene okužbe sečil	Od 100 do 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, 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	
Kontinuirana infuzija		
	Febrilna nevtropenija	Začetni odmerek od 60 do 100 mg/kg, ki mu sledi stalna 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 odmerek
Intermitentna uporaba		
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 zdravila Ceftazidim Kabi v kontinuirani infuziji pri novorojenčkih in dojenčkih,

starih 2 ≤ meseca, še nista bili dokazani.

Starejši ljudje

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 ceftazidima pri okvari ledvic – intermitentno infundiranje

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Očistek kreatinina (ml/min)	Približna vrednost kreatinina v serumu μmol/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* μmol/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 zdravila Ceftazidim Kabi 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 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 razdeljen 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 spodnji tabeli.

Preglednica 5: Priporočila za odmerjanje pri kontinuirani venovenski hemofiltraciji

Rezidualno delovanje ledvic (očistek kreatinina ml/min)	Vzdrževalni odmerek (mg) za <u>hitrost ultrafiltracije</u> (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 ledvic (očistek kreatinina ml/min)	Vzdrževalni odmerek (mg) za <u>hitrost pretoka dializata</u> 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 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

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 katera koli druga betalaktamska zdravila. Posebno previdni moramo biti pri bolnikih, ki so že imeli blažjo obliko alergijske reakcije na druge betalaktame.

V povezavi z zdravljenjem s ceftazidimom so z neznano pogostnostjo poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni.

Bolnike je treba poučiti glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki bi lahko pomenili pojav teh reakcij, je treba zdravljenje s ceftazidimom nemudoma prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja.

Če se je pri bolniku pri uporabi ceftazidima pojavila resna reakcija, kot je SJS, TEN, DRESS ali AGEP, zdravljenja s ceftazidimom pri dotičnem bolniku nikoli ne smete ponovno začeti.

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

PsevdOMEMBRANSKI 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.

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.

Delovanje ledvic/okvara 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 poglavja 4.2 in 4.8).

Vpliv na laboratorijske 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 eni sestavini zdravila Ceftazidim Kabi

Ceftazidim Kabi 2000 mg

To zdravilo vsebuje 104 mg natrija na vialo, kar je enako 5,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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).

Ceftazidim 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.

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 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 , akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)

<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 <i>Clostridium difficile</i> 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 primerih so poročali o DRESS-u 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 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 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 efluksnih 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 visokoodmernim zdravljenjem (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.

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
Grampozitivni aerobi <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gramnegativni aerobi <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (drugi) <i>Providencia</i> spp.
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u>
Gramnegativni aerobi <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>
Grampozitivni aerobi <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ££ <i>Viridans group streptococcus</i>
Grampozitivni anaerobi <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gramnegativni anaerobi <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Inherentno odporne vrste</u>
Grampozitivni aerobi <i>Enterococcus</i> spp, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
Grampozitivni anaerobi <i>Clostridium difficile</i>
Gramnegativni anaerobi <i>Bacteroides</i> spp. (številni sevi <i>Bacteroides fragilis</i> so odporni)
Drugi <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

[£] Za na meticilin občutljivi *S. aureus* velja, da ima inherentno majhno občutljivost na ceftazidim. Vsi proti meticilinu odporni *S. aureus* so odporni na ceftazidim.

^{££} Pri *S. pneumoniae* 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 se hitro pojavi največja plazemska koncentracija, ki znaša 18 mg/l, pri odmerku 1 g pa znaša 37 mg/l. Pet minut po intravenski bolusni injekciji odmerka 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 v 10 %. Koncentracije, ki presegajo MIK za pogostne mikroorganizme, se lahko dosežajo 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

natrijev karbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Ceftazidima ne smete mešati z raztopinami, ki imajo pH nad 7,5, npr. z raztopino natrijevega bikarbonata za injiciranje. Ceftazidima in aminoglikozidov ne smete mešati v raztopini za injiciranje, ker obstaja nevarnost precipitacije.

Kanile in katetre za intravensko uporabo je treba med uporabo ceftazidima in vankomicina izprati s fiziološko raztopino, da bi preprečili precipitacijo.

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana raztopina: Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 6 ur pri 25 °C in do 12 ur pri 5 °C po rekonstituciji zdravila z vodo za injekcije, 1 % raztopino lidokaina, 0,9 % raztopino natrijevega klorida, raztopino Ringerjevega laktata in 10 % raztopino glukoze. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta: Steklenice iz brezbarvnega stekla tipa II, zaprte z gumijastimi zamaški tipa I, prekritimi z aluminijastimi zaporkami in plastičnimi snemnimi zaporkami.

Vsebina: eno pakiranje vsebuje:

1 steklenica s 50 ml

10 steklenic s 50 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Intravenska uporaba – injiciranje:

Za neposredno intravensko uporabo je treba ceftazidim pripraviti z vodo za injekcije (glejte spodnjo preglednico). Raztopino je treba injicirati počasi, neposredno v veno, v obdobju do 5 minut ali jo dati skozi cevko infuzijskega sistema.

Intramuskularna uporaba (za odmerke 500 in 1000 mg):

Ceftazidim je treba pripraviti z vodo za injekcije ali 10 mg/ml (1 %) raztopino lidokainijevega klorida za injiciranje, kot prikazuje spodnja preglednica. Pred pripravo ceftazidima z lidokainom glejte povzetek glavnih značilnosti lidokaina.

Intravenska uporaba – infundiranje (glejte poglavje 4.2):

Za intravensko infundiranje je treba vsebino 2 g infuzijske steklenice pripraviti z 10 ml vode za injekcije (za bolus) ali 50 ml vode za injekcije (intravenska infuzija) ali z eno od združljivih intravenskih tekočin. Aplicirajte v 15-30 minutni intravenski infuziji. S kompatibilnimi raztopinami je možno intermitentno intravensko infundiranje z uporabo seta za infundiranje tipa Y. Vendar je zaželeno, da se infundiranje druge tekočine med infundiranjem raztopine ceftazidima prekine.

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

Navodila za rekonstitucijo

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

Velikost vial/steklenice		Količina dodanega sredstva za redčenje (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
500 mg prašek za raztopino za injiciranje			
500 mg	Intramuskularno	1,5 ml	260
	Intravenski bolus	5 ml	90
1 g prašek za raztopino za injiciranje			
1 g	Intramuskularno	3 ml	260
	Intravenski bolus	10 ml	90
2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje			
2 g	Intravenski bolus	10 ml	170
	Intravensko infundiranje	50 ml*	40

*Sredstvo za redčenje je treba dodati v dveh delih.

Kompatibilne intravenske tekočine:

V koncentracijah ceftazidima med 40 mg/ml in 170 mg/ml je mogoče zdravilo Ceftazidim Kabi prašek za raztopino za injiciranje mešati v pogosto uporabljenih raztopinah za infundiranje:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida (fiziološka raztopina),
- raztopina Ringerjevega laktata,
- 100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze.

Za intramuskularno uporabo je mogoče zdravilo Ceftazidim Kabi prašek za raztopino za injiciranje razredčiti tudi z 10 mg/ml (1 %) raztopino lidokaina.

Ko se ceftazidim raztopi, se sprosti ogljikov dioksid in razvije se pozitiven tlak. Za preprosto uporabo je priporočljivo upoštevati spodaj opisani postopek priprave.

Navodila za pripravo:

Priprava raztopin za intravensko infundiranje iz injekcij ceftazidima v obliki s standardno steklenico (mini-vreča ali komplet biretnega tipa):

1. Vstavite iglo brizge skozi zaporko steklenice in injicirajte 10 ml topila.
2. Izvlecite iglo in pretresite steklenico, da bo nastala bistra raztopina.
3. Ne vstavite odzračevalne igle, dokler se zdravilo ne raztopi. Skozi zaporko steklenice vstavite odzračevalno iglo, da se bo notranji tlak izravnal.
4. Prenesite pripravljeno raztopino v vsebnik za končno apliciranje (npr. v mini-vrečo ali komplet biretnega tipa), tako da je celotna količina vsaj 50 ml, in uporabite v 15- do 30-minutni intravenski infuziji.

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

OPOMBA: Za ohranitev sterilnosti zdravila je pomembno, da odzračevalne igle *ne zabodete* skozi zaporko vial/steklenice, dokler se zdravilo ne raztopi.

Razredčenje morate opraviti v aseptičnih pogojih.

Samo za enkratno uporabo.

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

Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in skoraj povsem brez delcev.

Brez bakterijskih endotoksinov.

Barva raztopin je od svetlorumene do jantarne, odvisno od koncentracije, topila in pogojev shranjevanja. V okviru navedenih priporočil takšne spremembe barve nimajo neugodnega vpliva na moč zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

pakiranje 1 steklenica s 50 ml: H/10/00357/003

pakiranje 10 steklenic s 50 ml: H/10/00357/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 1. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2024