

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ceftazidim Viatris 1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ceftazidim pentahidrat v količini, ki ustreza 1 g ceftazidima.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Ceftazidim Viatris 1 g vsebuje 50,6 mg (2,2 mmol) natrija na vialo.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel ali belkast kristalni prašek v viali.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ceftazidim Viatris 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 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

Intermitentna uporaba	
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
Perioperativnaprofilaksa 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 zunanjega ušesa	
Kontinuirana infuzija	
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	
Intermitentna uporaba	
Okužba	Običajen odmerek
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, največji

Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	odmerek 6 g/dan
Bakterijski meningitis	
Bakteriemija*	
Okužbe kosti in sklepov	100-150 mg/kg/dan v treh ločenih
Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv	odmerkih, največ 6 g/dan
Zapletene intraabdominalne okužbe	
Peritonitis, povezan z dializo pri bolnikih na CAPD	
Kontinuirana infuzija	
Okužba	Običajen odmerek
Febrilna nevtropenija	60-100 mg/kg, ki mu sledi kontinuirana
Bolnišnična pljučnica	infuzija 100-200 mg/kg/dan, največ
Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi	6 g/dan
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	
Intermitentna uporaba	
Okužba	Običajen odmerek
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 Viatrix v kontinuirani infuziji pri novorojenčkih in dojenčkih, starih ≤ 2 meseca, nista ugotovljeni.

Starejši bolniki

Ker se očistek ceftazidima s starostjo zmanjša, dnevni odmerek pri starejših 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 Viatris 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 Ceftazidim Viatris (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.

Odrasli < 40 kg

Očistek kreatinina (ml/min)**	Približna vrednost kreatinina v serumu* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Priporočeni odmerek zdravila 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 zdravila Ceftazidim Viatris 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)	
≤ 15	> 350 (4,0 - 5,6)	Ni ocenjeno

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

Otroci < 40 kg

Varnost in učinkovitost zdravila Ceftazidim Viatris 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)/hitrost ultrafiltracije (ml/min)*			
	5 ml/min	16,7 ml/min	33,3 ml/min	50 ml/min
0 ml/min (0 ml/s)	250 mg	250 mg	500 mg	500 mg
5 ml/min (0,08 ml/s)	250 mg	250 mg	500 mg	500 mg
10 ml/min (0,17 ml/s)	250 mg	500 mg	500 mg	750 mg
15 ml/min (0,25 ml/s)	250 mg	500 mg	500 mg	750 mg
20 ml/min (0,33 ml/s)	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg
* Vzdrževalni odmerek je treba ponovno aplicirati 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*:					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Hitrost ultrafiltracije (l/h)			Hitrost ultrafiltracije (l/h)		
	0,5 l/h	1,0 l/h	2,0 l/h	0,5 l/h	1,0 l/h	2,0 l/h
0 ml/min (0 ml/s)	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg
5 ml/min (0,08 ml/s)	500 mg	500 mg	750 mg	500 mg	500 mg	750 mg
10 ml/min (0,17 ml/s)	500 mg	500 mg	750 mg	500 mg	750 mg	1000 mg
15 ml/min (0,25 ml/s)	500 mg	750 mg	750 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
20 ml/min (0,33 ml/s)	750 mg	750 mg	1000 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
* Vzdrževalni odmerek je treba ponovno aplicirati vsakih 12 ur.						

Način uporabe

Zdravilo Ceftazidim Viatris 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 Viatris 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.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ceftazidim, kateri koli drug cefalosporin ali katero koli pomožno snov. Anamneza hude preobčutljivosti (npr. anafilaktične reakcije) na katero koli vrsto betalaktamskih protibakterijskih zdravil (peniciline, monobaktame in karbapeneme).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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.

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

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

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

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

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

Ceftazidim ne moti preizkusa z alkalnim pikratom za kreatinin.

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

Zdravilo Ceftazidim Viatris vsebuje natrij

Upoštevati je treba, da 1,0 g odmerka vsebuje 50,6 mg natrija.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Ceftazidim Viatris 1 g vsebuje 50,6 mg natrija na vialo, kar je enako 2,6 % 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 ni znan, vendar pa moramo, kadar se načrtuje sočasen vnos zdravila Ceftazidim Viatris 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 Viatris 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 strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Kljub temu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. omotica), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza (vključno z vaginitisom in glivično okužbo v ustih)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija, trombocitoza,	nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija		agranulocitoza, hemolitična anemija, limfocitoza
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija (vključno z bronhospazmom in/ali hipotenzijo) glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		nevrološke posledice ¹ , parestezija
Žilne bolezni	flebitis ali tromboflebitis pri intravenski uporabi			
Bolezni prebavil	driska	s protibakteriskim zdravilom povezana driska in kolitis ² (glejte poglavje 4.4), bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje		slab okus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	prehodno zvišanje enega ali več jetrnih encimov ³			zlatenica

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	makulopapulozen ali urtikarijski izpuščaj			toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, angioedem, medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁵ , akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil		prehodno zvišanje sečnine v krvi, sečninskega dušika v krvi in/ali kreatinina v serumu	intersticijski nefritis, akutna odpoved ledvic	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine in/ali vnetje po intramuskularnem injiciranju	zvišana telesna temperatura		
Preiskave	pozitiven Coombsov test ⁴			

¹ Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jim odmerka zdravila Ceftazidim Viatris niso ustrezno zmanjšali, so bile zabeležene nevrološke posledice, vključno s tremorjem, mioklonijo, konvulzijami, encefalopatijo in komo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

² Driska in kolitis sta lahko povezana s *Clostridium difficile* in se lahko kažeta kot psevdomembranozni kolitis (glejte poglavje 4.4).

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 Redko so poročali o DRESS 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 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 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.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za ceftazidim je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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
<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</i> spp. (drugi) <i>Providencia</i> spp.
<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</i> spp. (drugi) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
Gram-pozitivni aerobi: <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ££
Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Inherentno odporni organizmi
Gram-pozitivni aerobi: Enterococci, vključno z <i>Enterococcus faecalis</i> in <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium difficile</i>
Gram-negativni 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 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 MIK za pogostne mikroorganizme, se lahko dosega 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 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.

Biotransformacija

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 bolniki

Zmanjšani očistek, ugotovljen pri starejših bolnikih, je bil predvsem posledica s starostjo povezanega zmanjšanja ledvičnega očistka ceftazidima. Pri starejših 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

Ceftazidima ne smemo mešati z raztopinami, ki imajo pH nad 7,5, na primer z raztopino natrijevega bikarbonata za injiciranje. Ceftazidima in aminoglikozidov ne smemo mešati v raztopini za injiciranje zaradi tveganja za nastanek oborine.

Med posameznimi infundiranjem ceftazidima in vankomicina morate kanile in katetre za intravensko uporabo sprati s fiziološko raztopino soli, da ne bi prišlo do obarjanja.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Dokazana je bila kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo po rekonstituciji oz. redčenju z naslednjimi raztopinami za rekonstitucijo oz. redčenje:

- voda za injekcije,
- 0,9 % raztopina natrijevega klorida,
- 10 % raztopina glukoze,
- 10 % raztopina dekstrana,
- raztopina natrijevega laktata,

za čas 4 ur pri temperaturi, ki ne sme preseči 25 °C, oziroma za 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja zdravila med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno ne smejo preseči 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo: Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa III, zaprta z zamaškom iz halobutilne gume in z odmično aluminijasto zaporko.

Pakiranja: 1, 5, 10, 25 ali 50 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viale zdravila Ceftazidim Viatrix vseh velikosti so polnjene z 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	Količina	Približna koncentracija
---------------	----------	-------------------------

		dodanega sredstva za redčenje (ml)	(mg/ml)
1 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje			
1 g	Intramuskularno	3 ml	260 mg/ml
	Intravenski bolus	10 ml	90 mg/ml
	Intravensko infundiranje	50 ml*	20 mg/ml

* Opomba: Sredstvo za redčenje je treba dodati v dveh delih

Raztopina je svetlo rumene do jantarjeve barve, 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.

Priprava za neposredno dajanje pri odmerkih 1 g i.m.

Upoštevajte naslednje smernice za rekonstitucijo zdravila:

1. Vbodite iglo skozi originalno zaporko na viali in injicirajte priporočeno količino raztopine za redčenje. Vakuum bo lahko pomagal pri prenosu raztopine za redčenje.
2. Iztaknite iglo iz viala.
3. Pretresite originalno vialo, da se bo vsebina raztopila. Sproščal se bo CO₂ in čez približno 1 do 2 minuti bo nastala bistra raztopina.
4. Obrnite originalno vialo. Bat potisnite v brizgo do konca in potem vbodite iglo skozi zaporko na viali ter izvlecite celotno količino raztopine v brizgo (tlak v viali bo lahko pomagal pri prenosu raztopine). Pazite, da igla ostane v raztopini in ne pride v prazen prostor nad raztopino v viali.
5. Izvlečena raztopina včasih vsebuje majhne mehurčke ogljikovega dioksida, ki pa jih lahko zanemarite.

Pri intravenskem injiciranju moramo raztopino vbrizgati naravnost v veno oziroma v cevko infuzijskega sistema, če bolnik prejema parenteralne tekočine.

Rekonstitucija 1 g viala s pomočjo pretočnega pokrovčka

Za uporabo s pretočnim pokrovčkom morate vsebino 1 g viala rekonstituirati v najmanj 50-ml infuzijski vrečki, da bo omogočeno sproščanje plina.

1. Postavite pretočni pokrovček na originalno vialo ceftazidima v aseptičnih pogojih. Pri delu uporabite ravno površino.
2. Popravite položaj sistema (pretočni pokrovček in originalna viala) na injekcijskem mestu infuzijske vrečke, da bo stal poševno (viala mora biti na vrhu vrečke).
3. Potisnite injekcijsko mesto vrečke do konca igle na pretočnem pokrovčku.
4. Obrnite celoten sistem (viala mora biti spodaj). Stisnite vrečko 2 do 3-krat, da se bo viala napolnila z raztopino do približno 3/4 svojega volumna.
5. Pretresite sistem (vialo + pretočni pokrovček + vrečko), da se bo vsebina viala raztopila. Da ne bi prišlo do uhajanja raztopine, mora biti sistem (viala + pretočni pokrovček + vrečka) ves čas tesno zaprt.
6. Spet obrnite sistem (viala mora biti zgoraj). Prenesite rekonstituirano raztopino v infuzijsko vrečko s stiskanjem in spuščanjem vrečke. Po potrebi ponovite prejšnje korake, da se bo dobro raztopljen vsebina viala pretočila v vrečko.
7. Počasi in previdno snemite pretočni pokrovček in vialo z injekcijskega mesta na vrečki, v poševnem položaju (viala mora biti zgoraj).

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev.

Morebitno neuporabljeno raztopino zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

H/11/00358/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.08.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 10. 2024