

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fortum[®], 500 mg, prašak za rastvor za injekciju
Fortum[®], 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: ceftazidim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju:

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 500 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim, pentahidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 26 mg (1,15 mmol) natrijuma po bočici.

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju:

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 1000 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim, pentahidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 52 mg (2,3 mmol) natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Prašak: prašak bele do krem boje.

Rekonstituisani rastvor: bistar, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Fortum je indikovano u terapiji sledećih infekcija, kod odraslih i dece, uključujući i novorođenčad (od samog rođenja):

- Nozokomijalne pneumonije
- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze
- Bakterijski meningitis
- Hronični supurativni *otitis media*
- Maligni *otitis externa*
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta
- Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva
- Komplikovane intraabdominalne infekcije
- Infekcije kostiju i zglobova
- Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (engl. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*)

Terapija kod pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Ceftazidim se može primenjivati u terapiji kod pacijenata sa neutropenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom, za koju se pretpostavlja da se javlja usled neke bakterijske infekcije.

Ceftazidim se može primenjivati kao perioperativna profilaksa infekcija urinarnog trakta kod pacijenata koji će biti podvrgnuti transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

Pri izboru ceftazidima treba uzeti u obzir njegov antibakterijski spektar, koji je uglavnom ograničen na aerobne Gram-negativne bakterije (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Ceftazidim treba primenjivati sa drugim antibakterijskim lekovima kada god neki od mogućih uzročnika oboljenja ne pripada njegovom spektru delovanja.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj primeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Tabela 1: Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

<i>Intermitentna primena</i>	
Infekcija	Doza leka koju treba primeniti
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	100 do 150 mg/kg/dan na svakih 8 sati, najviše 9 g dnevno ¹
Febrilna neutropenija	2 g na svakih 8 sati
Nozokomijalna pneumonija	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	1-2 g na svakih 8 sati
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
Komplikovane intra-abdominalne infekcije	
Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	1-2 g na svakih 8 ili 12 sati
Perioperativna profilaksa kod transuretralne resekcije prostate (TURP)	1 g prilikom indukcije anestezije, a druga doza prilikom uklanjanja katetera
Hronični supurativni <i>otitis media</i>	1-2 g na svakih 8 sati
Maligni <i>otitis externa</i>	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Infekcija	Doza leka koju treba primeniti
Febrilna neutropenija	Udarne doze od 2 g, nakon toga kontinuirana infuzija od 4 do 6 g na svaka 24 sata ¹
Nozokomijalna pneumonija	
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
Komplikovane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
¹ Kod odraslih osoba sa očuvanom funkcijom bubrega doza od 9 g/dan je primenjivana bez pojave neželjenih dejstava.	
*Kada je povezana sa, ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom infekcijom navedenom u odeljku 4.1	

Tabela 2: Deca telesne mase < 40 kg

Odojčad i mala deca uzrasta > 2 meseca i deca telesne mase < 40 kg	Infekcija	Uobičajena doza
<i>Intermitentna primena</i>		
	Komplikovane infekcije urinarnog trakta	100-150 mg/kg/dan u tri podeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Hronični supurativni <i>otitis media</i>	
	Maligni <i>otitis externa</i>	
	Neutropenija kod dece	150 mg/kg/dan u tri podeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	100-150 mg/kg/dan u tri podeljene doze, maksimalno 6 g/dan
	Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
	Komplikovane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
<i>Kontinuirana infuzija</i>		
	Febrilna neutropenija	Udarna doza od 60-100 mg/kg a nakon toga kontinuirana infuzija od 100-200 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan
	Nozokomijalna pneumonija	
	Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	
	Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
	Komplikovane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
Novorođenčad i odojčad uzrasta ≤2 meseca	Infekcija	Uobičajena doza
<i>Intermitentna primena</i>		
	Većina infekcija	25-60 mg/kg/dan u dve podeljene doze ¹

¹Kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤2 meseca, poluvreme eliminacije iz seruma može biti tri do četiri puta veće nego kod odraslih.

*Kada je povezana sa, ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom infekcijom navedenom u odeljku 4.1

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ceftazidima, primenjenog kao kontinuirana infuzija kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤ 2 meseca nije ustanovljena.

Stariji pacijenti

Uzimajući u obzir povezanost starosne dobi i smanjenog klirensa ceftazidima kod starijih pacijenata, dnevna doza ne treba da pređe 3 g kod pacijenata starijih od 80 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod blagog ili umerenog oštećenja funkcije jetre. Nema podataka iz studija kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti i odeljak 5.2).

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene ceftazidima kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftazidim se izlučuje u neizmenjenom obliku putem bubrega. Zbog toga dozu leka treba smanjiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti takođe odeljak 4.4).

Treba dati inicijalnu udarnu dozu od 1 g. Doze održavanja se određuju na osnovu klirensa kreatinina:

Tabela 3: Preporučene doze održavanja leka ceftazidima kod oštećenja funkcije bubrega-intermitentna infuzija

Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (mL/min)	Približne vrednosti kreatinina u serumu mikromol/L (mg/dL)	Preporučena jedinica doze ceftazidima (g)	Učestalost doziranja (sati)
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

Kod pacijenata sa teškim infekcijama potrebno je povećati jediničnu dozu za 50% ili povećati učestalost doziranja. Kod dece klirens kreatinina treba prilagoditi prema telesnoj površini ili telesnoj masi bez masti (engl. *lean body mass, LBM*)

Deca telesne mase <40 kg

Klirens kreatinina (mL/min)**	Približne vrednosti kreatinina u serumu* mikromol/L (mg/dL)	Preporučena individualna doza (mg/kg telesne mase)	Učestalost doziranja (sati)
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 u serumu služe kao smernice, koje ne moraju da ukazuju na potpuno isti stepen smanjenja doze za sve pacijente sa oslabljenom funkcijom bubrega.

**Procenjen na osnovu telesne površine ili izmeren.

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

Tabela 4: Preporučene doze održavanja ceftazidima kod oštećenja funkcije bubrega-kontinuirana infuzija

Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (mL/min)	Približne vrednosti kreatinina u serumu mikromol/L (mg/dL)	Učestalost doziranja (sati)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Udarna doza od 2 g, a nakon toga 1g do 3g/24 sata
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Udarna doza od 2 g, a nakon toga 1g/24 sata
≤ 15	<350 (>4,0)	Nije procenjeno

Savetuje se oprez prilikom odabira doze. Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

Deca telesne mase <40 kg

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost ceftazidima, primenjenog kao kontinuirana infuzija kod dece telesne mase < 40 kg sa oštećenjem funkcije bubrega. Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

Ako se kontinuirana infuzija primenjuje kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega, klirens kreatinina treba prilagoditi prema telesnoj površini ili telesnoj masi bez masti (engl. *lean body mass, LBM*)

Hemodijaliza

Poluvreme eliminacije iz seruma tokom hemodijalize je od 3 do 5 sati.

Dozu održavanja ceftazidima koja je preporučena u tabelama 5 i 6 treba ponovo primeniti nakon svake hemodijalize.

Peritonealna dijaliza

Ceftazidim se može primenjivati kod peritonealne dijalize i kontinuirane ambulatorne peritonealne dijalize (CAPD).

Pored intravenske primene, ceftazidim se može uključiti i u tečnost za dijalizu (obično 125 do 250 mg na 2 litra rastvora za dijalizu).

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji su na arterio-venskoj hemodijalizi ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji u jedinicama intenzivne nege: 1g dnevno ili kao jedna doza ili u podeljenim dozama. Kod niskoprotlačne hemofiltracije, potrebno je pridržavati se doziranja koje je preporučeno kod oštećenja funkcije bubrega.

Kod pacijenata na veno-venskoj hemofiltraciji ili veno-venskoj hemodijalizi, potrebno je pridržavati se doziranja koje je preporučeno u tabelama 5 i 6 ispod.

Tabela 5: Smernice za doziranje kod kontinuirane veno-venske hemofiltracije:

Rezidualna bubrežna funkcija (klirens kreatinina mL/min)	Doza održavanja (mg) pri brzini ultrafiltracije (mL/min) od ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Dozu održavanja treba primeniti na svakih 12 sati.

Tabela 6: Smernice za doziranje kod kontinuirane veno-venske hemodijalize:

Rezidualna bubrežna funkcija (klirens kreatinina mL/min)	Doza održavanja (mg) za dijalizat pri brzini protoka od ¹ :					
	1,0 litar/sat			2,0 litar/sat		
	Brzina ultrafiltracije (litar/sat)			Brzina ultrafiltracije (litar/sat)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Dozu održavanja treba primeniti na svakih 12 sati.

Način primene

Doza zavisi od težine oboljenja, osetljivosti uzročnika, mesta i vrste infekcije, kao i starosnog doba i bubrežne funkcije pacijenta.

Lek Fortum u jačini od 500 mg treba primeniti kao intravensku injekciju, ili kao duboku intramuskularnu injekciju. Preporučena mesta za primenu intramuskularne injekcije su gornji kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni deo butine. Rastvor leka Fortum se može primeniti direktno u venu. Uobičajeni preporučeni način primene je kao intravenska intermitentna injekcija. Intramuskularnu primenu treba razmotriti samo kada intravenska primena nije moguća ili kada je manje pogodna za pacijenta.

Lek Fortum u jačini od 1000 mg treba primeniti kao intravensku injekciju ili infuziju, ili kao duboku intramuskularnu injekciju. Preporučena mesta za primenu intramuskularne injekcije su gornji kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni deo butine. Rastvor leka Fortum se može primeniti direktno u venu ili uključiti u liniju sistema za infuziju, ako pacijent dobija tečnost parenteralnim putem. Uobičajeni preporučeni način primene je kao intravenska intermitentna injekcija ili kao intravenska kontinuirana infuzija. Intramuskularnu primenu treba razmotriti samo kada intravenska primena nije moguća ili kada je manje pogodna za pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftazidim, na bilo koji cefalosporin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Prethodne teške reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji beta-laktamski antibiotik (penicilini, monobaktami ili karbapenemi).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kao i kod svih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne, a ponekad i reakcije preosetljivosti sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave teških reakcija preosetljivosti, terapija ceftazidimom se mora odmah prekinuti i započeti odgovarajuće hitne terapijske mere.

Pre nego što se započne terapija ceftazidimom, treba utvrditi da li je pacijent ranije imao ozbiljne reakcije preosetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike. Potreban je oprez kad se ceftazidim primenjuje kod pacijenata koji su ranije imali reakcije preosetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike koje nisu bile teške.

Spektar dejstva

Ceftazidim ima ograničen spektar antibakterijske aktivnosti. Ceftazidim ne treba primenjivati kao monoterapiju u lečenju nekih tipova infekcija, izuzev u slučajevima kada je uzročnik infekcije poznat i kada je poznato da je osetljiv na ceftazidim ili kada se smatra da će patogen, izazivač infekcije najverovatnije biti osetljiv na terapiju ceftazidimom. Ovo se naročito odnosi na terapiju kod pacijenata sa bakterijemijom, terapiju bakterijskog meningitisa, infekcije kože i mekih tkiva, kao i infekcija kostiju i zglobova. Pored toga, ceftazidim je osetljiv na hidrolizu koju izaziva nekoliko beta-laktamaza proširenog spektra delovanja (engl. *extended spectrum beta-lactamases*, ESBL). Zbog toga, prilikom odabira ceftazidima za terapiju, treba uzeti u obzir prevalencu mikroorganizama koji stvaraju ESBL.

Pseudomembranozni kolitis

Kolitis izazvan antibioticima i pseudomembranozni kolitis su prijavljeni kod primene skoro svih antibiotika, uključujući i ceftazidim, i mogu se rangirati po težini u opsegu od blagih do životno ugrožavajućih. Zbog toga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi diareja tokom ili nakon primene ceftazidima (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije ceftazidimom i primenu specifične terapije za *Clostridium Difficile*. Ne treba primenjivati lekove koji inhibiraju peristaltiku.

Funkcija bubrega

Istovremena primena velikih doza cefalosporina i nefrotoksičnih lekova kao što su aminoglikozidi ili snažni diuretici (npr. furosemid) može štetno delovati na funkciju bubrega.

Ceftazidim se izlučuje putem bubrega, zbog toga dozu treba smanjiti na osnovu stepena oštećenja funkcije bubrega. Pacijente sa oštećenjom funkcijom bubrega treba pažljivo pratiti u smislu efikasnosti i bezbednosti. Neurološke sekvele su povremeno bile prijavljivane u slučajevima kada doza leka nije bila smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama

Produžena primena leka može dovesti do preteranog rasta mikroorganizama neosetljivih na ceftazidim (npr. enterokoke, gljivice) što može zahtevati prekid terapije ili primenu drugih odgovarajućih mera. Ponovna procena stanja pacijenta je veoma bitna.

Interakcije sa testovima i laboratorijskim ispitivanjima

Ceftazidim ne utiče na ispitivanje glikozurije pomoću enzimskih testova, ali blaga interakcija (lažno pozitivni rezultati) se može javiti kod metoda koje se zasnivaju na redukciji jona bakra (*Benedict-ova*, *Fehling-ova*, *Clinitest*).

Ceftazidim ne utiče na metodu određivanja kreatinina pomoću alkalnog pikrata.

Pojava pozitivnog *Coombs*-ovog testa povezanog sa primenom ceftazidima kod oko 5% pacijenata može da utiče na unakrsnu analizu krvi.

Sadržaj natrijuma:

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju : Ovaj lek sadrži 26 mg (1,15 mmol) natrijuma po bočici.

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju: Ovaj lek sadrži 52 mg (2,3 mmol) natrijuma po bočici.

Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unosa natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo sa probenecidom i furosemidom.

Istovremena primena visokih doza nefrotoksičnih lekova može štetno delovati na funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).

In vitro je pokazano da hloramfenikol ima antagonističko dejstvo u odnosu na ceftazidim i druge cefalosporine. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat, ali ukoliko se predlaže istovremena primena ceftazidima sa hloramfenikolom, treba uzeti u obzir mogućnost antagonističnog delovanja.

4.6. Plodnost trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni ceftazidima kod trudnica. Rezultati studija na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Ceftazidim treba propisivati trudnicama samo ako korist primene prevazilazi rizike.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama, ali se očekuje da terapijske doze ceftazidima nemaju dejstva na odojče. Ceftazidim se može primenjivati tokom perioda dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju ceftazidima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjena dejstva (npr. vrtoglavica), koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije su eozinofilija, trombocitoza, flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primene, dijareja, prolazno povećanje vrednosti enzima jetre, makulopapulozni osip ili urtikarija, bol i/ili zapaljenje nakon intramuskularne injekcije i pozitivan *Coombs*-ov test.

Korišćeni su podaci iz sponzorisanih i nesponzorisanih kliničkih ispitivanja radi određivanja učestalosti čestih i povremenih neželjenih dejstava. Učestalost ostalih neželjenih dejstava je uglavnom određena na osnovu postmarketinških podataka i odnosi se pre svega na stopu prijavljivanja, a ne na stvarnu učestalost. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Navedena neželjena dejstva su klasifikovana prema sistemima organa i prema učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija Trombocitoza	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija		Agranulocitoza Hemolitička anemija Limfocitoza
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaksa (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Vrtoglavica		Neurološke sekvele ¹ Parestezija
Vaskularni poremećaji	Flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primene			
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Dijareja izazvana antibioticima i kolitis ² (videti odeljak 4.4) Abdominalni bol		Neprijatan ukus u ustima

		Mučnina Povraćanje		
Hepatobilijarni poremećaji	Prolazno povećanje vrednosti jednog ili više enzima jetre ³			Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makupapularni osip ili urtikarija	Svrab		Multiformni eritem Toksična epidermalna nekroliza <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom Angioedem Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁴
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Prolazno povećanje vrednosti uree u krvi, azota iz uree i/ili kreatinina u serumu	Intersticijni nefritis Akutna bubrežna insuficijencija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol i/ili zapaljenje nakon intramuskularne injekcije	Povišena telesna temperatura		
Ispitivanja	Pozitivan <i>Coombs</i> -ov test ⁵			

¹ Bilo je izveštaja o neurološkim sekvelama, uključujući tremor, miokloniju, konvulzije, encefalopatiju i komu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih doza ceftazidima nije adekvatno smanjena

² Dijareja i kolitis mogu biti povezani sa bakterijom *Clostridium difficile* i mogu se manifestovati kao pseudomembranozni kolitis

³ ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT, alkalna fosfatasa

⁴ Prijavljeni su retki slučajevi DRESS sindroma povezanog sa primenom ceftazidima

⁵ Pozitivan *Coombs*-ov test se javlja kod oko 5 % pacijenata i može uticati na unakrsno ispitivanje krvi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

faks: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje ceftazidimom može dovesti do neuroloških sekvela uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu.

Simptomi predoziranja se mogu javiti ukoliko se doza adekvatno ne smanji kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu smanjiti koncentraciju ceftazidima u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; cefalosporini III generacije

ATC šifra: J01DD02

Mehanizam dejstva:

Ceftazidim inhibira sintezu ćelijskog zida bakterije nakon vezivanja za protein koji vezuju penicilin (engl. *penicillin binding protein*, PBP). Posledica toga je prekid biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikana), što dovodi do lize bakterijske ćelije i njene smrti.

Odnos FK/FD

Za cefalosporine, najvažniji farmakokinetičko-farmakodinamski indeks koji koreliše sa *in vivo* efikasnošću je procenat doznog intervala u toku kojeg se nevezana koncentracija antibiotika održava iznad minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIK) ceftazidima za određene sojeve mikroorganizama (npr. %T > MIK).

Mehanizam rezistencije

Bakterijska rezistencija na ceftazidim može biti posledica jednog ili više od sledećih mehanizama:

- Hidroliza beta-laktamazama. Ceftazidim može biti efikasno hidrolizovan od strane beta-laktamaza proširenog spektra (ESBL), uključujući SHV familiju ESBL, kao i od strane AmpC enzima, koji mogu biti indukovani ili su stalno aktivni kod određenih aerobnih vrsta Gram-negativnih bakterija.
- Smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za ceftazidim
- Npropustljivost spoljašnje membrane, usled čega je otežano vezivanje ceftazidima za penicilin-vezujuće proteine Gram-negativnih mikroorganizama
- Bakterijske pumpe za efluks leka

Granične vrednosti

Granične vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), utvrdio je Evropski Komitet za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST). Vrednosti su sledeće:

Mikroorganizam	Granične vrednosti (mg/L)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	-	>8
Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom ²	≤4	8	>8

S (*susceptible*) = osetljive, I (*intermediate*) = umereno osetljive, R (*resistant*) = rezistentne

¹ Granične vrednosti se odnose na terapiju velikom dozom (2 g x 3).

² Granične vrednosti koje nisu vezane za sojeve su određene uglavnom na osnovu FK/FD podataka i ne zavise od distribucije MIK za određene vrste. Ove vrednosti se odnose samo na vrste koje nisu navedene u tabeli.

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može da varira, kako geografski, tako i sa vremenom kod odabranih vrsta bakterija, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri lečenju teških infekcija. Prema potrebi, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene ceftazidima diskutabilna, kod bar nekih tipova infekcija.

Uobičajeno osetljive vrste
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negativne aerobne bakterije:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (ostale)</i> <i>Providencia spp.</i>
Vrste kod kojih stečena rezistentnost može biti problem
<u>Gram-negativne aerobne bakterije</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (ostale)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [*] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{**} <i>Viridans group streptococcus</i>
<u>Gram-pozitivne anaerobne bakterije:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gram-negativne anaerobne bakterije:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Enterococcus spp.</i> uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Gram-pozitivne anaerobne bakterije</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negativne anaerobne bakterije:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentne).

Ostale:

Chlamydia spp

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

*Smatra se da meticilin-osetljiv *S.aureus* ima inherentnu slabu osetljivost na ceftazidim. Svi meticilin-rezistentni sojevi *S.Aureus* su rezistentni na ceftazidim.

** Može se očekivati da *S.pneumoniae*, koji pokazuje umerenu osetljivost ili je rezistentan na penicilin, pokaže barem smanjenu osetljivost na ceftazidim

+ Velike stope rezistencije uočene su u jednoj ili više oblasti/zemalja/regiona u okviru Evropske Unije

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Nakon intramuskularne primene 500 mg i 1 g ceftazidima, maksimalne koncentracije u plazmi od 18 mg/L i 37 mg/L se brzo postižu. Pet minuta nakon intravenske bolus injekcije 500 mg, 1 g ili 2 g, vrednosti u plazmi su 46 mg/L, 87 mg/L i 170 mg/L. Kinetika ceftazidima je linearna nakon intravenske ili intramuskularne primene pojedinačne doze u opsegu od 0,5 do 2 g.

Distribucija:

Vezivanje ceftazidima za proteine u serumu je malo i iznosi oko 10%. Koncentracije ceftazidima veće od MIK za česte patogene se mogu postići u tkivima kao što su kosti, srce, žuč, sputum, očna vodica, sinovijalna, pleuralna i peritonealna tečnost. Ceftazidim lako prolazi placentu i izlučuje se u majčino mleko. Prolazak kroz intaktnu hematoencefalnu barijeru je slab, što rezultuje niskim vrednostima ceftazidima u cerebrospinalnoj tečnosti u odsustvu inflamacije. Međutim, koncentracije od 4 do 20 mg/L ili više, postižu se u cerebrospinalnoj tečnosti u slučaju zapaljenja moždanih ovojnica.

Biotransformacija:

Ceftazidim se ne metaboliše.

Eliminacija:

Nakon parenteralne primene vrednosti u plazmi se smanjuju, sa poluvremenom eliminacije od oko 2 sata. Ceftazidim se izlučuje u neizmenjenom obliku urinom putem glomerularne filtracije. Oko 80% do 90% doze se pojavljuje u urinu o roku od 24 sata. Manje od 1% se izlučuje putem žuči.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija ceftazidima je smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pa kod njih treba smanjiti dozu leka (videti odeljak 4.2.)

Oštećenje funkcije jetre

Prisustvo slabe do umerene disfunkcije jetre nije imalo uticaja na farmakokinetiku ceftazidima kod pojedinih pacijenata koji su dobijali 2 g intravenski na svakih 8 sati, tokom 5 dana, a da im pritom nije bila oštećena funkcija bubrega (videti odeljak 4.2)

Stariji pacijenti

Smanjenje klirensa koje je uočeno kod starijih pacijenata primarno nastaje zbog smanjenja renalnog klirensa ceftazidima koje je povezano sa starosnom dobi. Srednje poluvreme eliminacije se kretalo od 3,5 do 4 sata, nakon jedne doze ili ponavljano 7-dnevnog doziranja dva puta dnevno dozom od 2 g intravenskom bolus injekcijom kod pacijenata starosti 80 godina ili više.

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije je produženo kod prevremeno rođene dece ili dece rođene u terminu, za 4,5 do 7,5 sati, nakon primene doze od 25 do 30 mg/kg. Međutim, od 2.meseca života, poluvreme eliminacije se kreće u opsegu kao kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike kod ljudi. Studije karcinogenosti sa ceftazidimom nisu sprovedene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat, bezvodni, sterilni.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6. Ceftazidim je manje stabilan u rastvoru natrijum-hidrogenkarbonata, nego u drugim rastvorima za intravensku primenu. Stoga se rastvor natrijum-hidrogenkarbonata ne preporučuje kao rastvarač. Lek Fortum i aminoglikozidi se ne smeju mešati unutar istog infuzionog seta ili šprica. Opisana je pojava precipitacije prilikom dodavanja vankomicina u rastvor ceftazidima. Preporučuje se ispiranje setova i linija za intravensku primenu između primene ova dva leka.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 6 dana na 4 °C i 9 sati na 25 °C.

S mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip III), zapremine 17 mL, zatvorena gumenim zatvaračem od bromobutila, aluminijumskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip-off cap*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica praška za rastvor za injekciju (1 x 500 mg) i Uputstvo za lek.

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip III) zapremine 17 mL ili 26 mL, zatvorena gumenim zatvaračem od bromobutila, aluminijumskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (*flip-off cap*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica praška za rastvor za injekciju (1 x 1000 mg) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sve bočice leka Fortum su pod sniženim pritiskom. Prilikom rekonstitucije leka, oslobađa se ugljen-dioksid i stvara se pozitivni pritisak. Mehurići ugljen-dioksida u rekonstituisanom rastvoru se mogu zanemariti.

Uputstvo za rekonstituciju

Videti u tabeli 7 zapremine rastvarača i koncentracije rastvora ceftazidima, koje mogu biti od koristi ukoliko je potrebna primena podeljenih doza.

Tabela 7: Prašak za rastvor za injekciju

Jačina		Zapremina rastvarača koju treba dodati (mL)	Približna koncentracija (mg/mL)
500 mg	Intramuskularna primena	1,5 mL	260
	Intravenska primena - bolus injekcija	5 mL	90
1000 mg	Intramuskularna primena	3 mL	260
	Intravenska primena - bolus injekcija	10 mL	90

* Napomena: Dobijena zapremina rastvora ceftazidima u rekonstituisanom medijumu je povećana usled faktora zamene leka koji dovodi do dobijenih koncentracija u mg/mL prikazanih u tabeli iznad.

Boja rastvora ceftazidima se kreće u rasponu od svelo žute do boje ćilibara u zavisnosti od koncentracije, sredstava za razblaživanje i uslova čuvanja. U okviru navedenih preporuka, navedene razlike u boji ne utiču negativno na efikasnost leka.

Pri koncentracijama leka između 1 mg/mL i 40 mg/mL, ceftazidim je kompatibilan sa dole navedenim rastvorima:

- 0,9% natrijum-hlorid, rastvor za injekciju (9 mg/mL)
- 1/6 molarni natrijum-laktat, rastvor za injekciju
- Hartmanov rastvor (složeni rastvor za injekciju natrijum-laktata)
- rastvor za injekciju 5% glukoze
- rastvor za injekciju 0,225% natrijum-hlorida i 5% glukoze
- rastvor za injekciju 0,45% natrijum-hlorida i 5% glukoze
- rastvor za injekciju 0,9% natrijum-hlorida i 5% glukoze
- rastvor za injekciju 0,18% natrijum-hlorida i 4% glukoze
- rastvor za injekciju 10% glukoze
- Dekstran 40, 10% rastvor za injekciju u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida
- Dekstran 40, 10% rastvor za injekciju u 5% rastvoru glukoze
- Dekstran 70, 6% rastvor za injekciju u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida

- Dekstran 70, 6% rastvor za injekciju u 5% rastvoru glukoze

Pri koncentracijama leka između 0,05 mg/mL i 0,25 mg/mL, ceftazidim je kompatibilan sa rastvorom za intraperitonealnu dijalizu (laktat).

Rastvor ceftazidima u koncentracijama prikazanim u Tabeli 7 za intramuskularnu primenu se može pripremiti sa rastvorom za injekciju 0,5% ili 1% lidokain-hidrohlorida.

Fortum, prašak za rastvor za injekciju, 500 mg:

Sadržaj bočice ceftazidima od 500 mg, rekonstituisan sa 1,5 mL vode za injekcije se može dodati u rastvor metronidazola za injekciju (500 mg u 100 mL), pri čemu oba leka zadržavaju svoju aktivnost.

Pripremanje rastvora za bolus injekciju

1. Uvedite iglu šprica kroz zatvarač bočice i ubrizgajte preporučenu zapreminu rastvarača. Prisustvo vakuuma može pomoći ubrizgavanje rastvarača. Izvadite iglu šprica.
2. Promućkajte sadržaj bočice, kako bi se rastvorio: doći će do oslobađanja ugljen-dioksida i rastvor će postati bistar nakon oko 1-2 minuta.
3. Okrenite bočicu. Držeći klip šprica pritisnut do kraja, uvedite iglu šprica kroz zatvarač bočice i uvucite svu količinu rastvora u špic (pritisak u bočici može pomoći uvlačenje rastvora). Proverite da se igla šprica sve vreme nalazi u rastvoru, i ne ulazi u deo u kome je gas. Uvučeni rastvor može sadržati mehuriće ugljen-dioksida; oni se mogu zanemariti.

Rekonstituisani rastvor se može primeniti direktno u venu ili uključiti u liniju sistema za infuziju, ukoliko pacijent prima parenteralne tečnosti. Ceftazidim je kompatibilan sa rastvorima za intravensku primenu navedenim iznad.

Za jednokratnu primenu. Neiskorišćeni rastvor treba ukloniti.

Primeniti samo bistar rastvor bez čestica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ (EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju: 515-01-03262-19-001

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju: 515-01-03263-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVEDOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju: 13.05.1998.

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju: 13.05.1998.

Datum poslednje obnove dozvole:

Fortum, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju: 23.04.2020.

Fortum, 1000 mg, prašak za rastvor za injekciju: 23.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.