

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ceftazidim Corapharm, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Ceftazidim Corapharm, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ceftazidim Corapharm, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 1 g ceftazidima (u obliku pentahidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna bočica sadrži 52 mg (2,3 mmol) natrijuma.

Ceftazidim Corapharm, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 2 g ceftazidima (u obliku pentahidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna bočica sadrži 104 mg (4,6 mmol) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Prašak bele do blede žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- Nozokomijalna pneumonija,
- 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).

Ceftazidim se primenjuje u terapiji pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Ceftazidim može da se primeni u terapiji pacijenata sa neutropenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom, za koju se sumnja da je uzrokovana nekom bakterijskom infekcijom.

Ceftazidim može da se primenjuje kao perioperativna profilaksa infekcija urinarnog trakta kod pacijenata koji se podvrgavaju transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

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

Ceftazidim treba primenjivati zajedno sa drugim antibakterijskim lekovima kad god se opseg mogućih uzročnih bakterija ne podudara sa spektrom njegove aktivnosti.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnom korišćenju antibakterijskih lekova.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Tabela 1: Odrasli i deca ≥ 40 kg

<i>Intermitentna primena</i>	
Infekcija	Doza leka koju treba primeniti
Bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze	doza od 100 do 150 mg/kg/dan svakih 8 sati, maksimalno 9 g dnevno ¹
Febrilna neutropenija	doza od 2 g na svakih 8 sati
Nozokomijalna pneumonija	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	doza od 1 do 2 g svakih 8 sati
Komplikovanje infekcije kože i mekih tkiva	
Komplikovane intra-abdominalne infekcije	
Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	doza od 1 do 2 g svakih 8 ili 12 sati
Perioperativna profilaksa kod transuretralne resekcije prostate (TURP)	doza od 1 g prilikom uvođenja u anesteziju, a druga doza prilikom uklanjanja katetera
Hronični supurativni <i>otitis media</i>	doza od 1 do 2 g svakih 8 sati
Maligni <i>otitis externa</i>	
<i>Kontinuirana infuzija</i>	
Infekcija	Doza koju treba primeniti
Febrilna neutropenija	Udarne doze od 2 g, nakon toga putem kontinuirane infuzije 4 do 6 g svakih 24 sata ¹ Pojedinačna infuzija rastvorenog leka ne treba da traje duže od 9 sati (vidi odeljak 6.3).
Nozokomijalna pneumonija	
Bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	

Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	Prema tome, nakon rekonstitucije, jediničnu dozu u infuzionom rastvoru treba primeniti u toku 9 sati: npr. za dozu od 8 g dnevno, primenjuje se udarna doza od 2 g, nakon čega se primenjuje 2 g u vidu kontinuirane infuzije svakih 8 sati.
Komplikovane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
¹ Kod odraslih osoba sa očuvanom funkcijom bubrega nije bilo neželjenih dejstava kod primene doze od 9 g/dan.	
*Kada je povezana ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od infekcija navedenih u odeljku 4.1.	

Tabela 2: Deca < 40 kg

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

¹Kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤ 2 meseca, poluvreme eliminacije ceftazidima u serumu može da bude tri do četiri puta duže nego kod odraslih.

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ceftazidima, primenjenog putem kontinuirane infuzije nije ustanovljena kod

novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤ 2 meseca nije utvrđena.

Stariji pacijenti

Uzevši u obzir sa starošću povezan smanjeni klirens ceftazidima kod starijih pacijenata, dnevna doza po pravilu ne sme 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 takođe odeljak 5.2). Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene ceftazidima kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Tabela 3: Preporučene doze održavanja ceftazidima kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega – intermitentna infuzija

Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (mL/min)	Približna vrednost kreatinina u serumu mikromol/L (mg/dL)	Preporučena jedinična doza 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 telesnoj površini ili telesnoj masi bez masti (engl. *lean body mass*, LBM).

Deca telesne mase < 40 kg

Klirens kreatinina (mL/min)**	Približna vrednost kreatinina u serumu * mikromol/L (mg/dL)	Preporučena individualna doza u 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 predstavljaju smernice, koje ne moraju ukazivati na potpuno isti stepen

redukcije doze za sve pacijente sa smanjenom funkcijom bubrega.

****** Procena na osnovu telesne površine ili izmeren.

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

Tabela 4: Preporučene doze održavanja ceftazidima kod pacijenata sa oštećenjem 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, nakon toga 1 g do 3 g /24 sata
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Udarna doza od 2 g, nakon toga 1 g /24 sata
≤ 15	> 350 ($> 4,0$)	Nije procenjeno

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

Deca telesne mase < 40 kg

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost ceftazidima, primenjenog putem kontinuirane infuzije 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 korigovati prema telesnoj površini ili telesnoj masi bez masti (engl. *lean body mass, LBM*).

Hemodijaliza

Poluvreme eliminacije ceftazidima u serumu se tokom hemodijalize kreće od 3 do 5 sati.

Dozu održavanja ceftazidima koja je preporučena u tabelama 3 i 4 treba ponovo primeniti nakon svake hemodijalize.

Peritonealna dijaliza

Ceftazidim se može primenjivati kod pacijenata koji se podvrgavaju peritonealnoj dijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

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

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom na kontinuiranoj arterio-venskoj hemodijalizi ili visokoprotlačnoj hemofiltraciji u jedinicama intenzivne nege: 1 g dnevno ili kao jedna doza ili podeljeno u više doza. 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 preporuka o doziranju navedenim u tabelama 5 i 6 navedenim u nastavku.

Tabela 5: Smernice za doziranje u kontinuiranoj veno-venskoj hemofiltraciji:

Rezidualna bubrežna funkcija (klirens kreatinina mL/min)	Doza održavanja (mg) pri brzini ultrafiltracije od (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

¹Dozu održavanja treba primeniti svakih 12 sati.

Tabela 6: Smernice za doziranje u kontinuiranoj veno-venskoj hemodijalizi:

Rezidualna bubrežna funkcija (klirens kreatinina u mL/min)	Doza održavanja (mg) za dijalizat pri brzini protoka ¹ :					
	1,0 L/sat			2,0 L/sat		
	Brzina ultrafiltracije (L/sat)			Brzina ultrafiltracije (L/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

¹Dozu održavanja treba primeniti svakih 12 sati.

Način primene

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

Lek Ceftazidim Corapharm, 1 g treba primeniti kao intravensku injekciju ili infuziju, ili kao duboku intramuskularnu injekciju. Preporučena mesta za primenu intramuskularne injekcije su spoljni gornji kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni deo butine. Rastvori leka Ceftazidim Corapharm mogu da se primene direktno u venu ili da se uvedu kroz cevčicu sistema za infuziju, ako pacijent prima tečnost parenteralnim putem. Preporučeni standardni način primene je putem intravenske intermitentne injekcije ili intravenske kontinuirane infuzije. Intramuskularnu primenu treba razmotriti samo kada intravenska primena nije moguća ili kada je manje pogodna za pacijenta.

Lek Ceftazidim Corapharm, 2 g treba primeniti kao intravensku injekciju ili infuziju. Rastvori leka Ceftazidim Corapharm mogu da se daju direktno u venu ili da se uvedu kroz cevčicu sistema za infuziju, ako pacijent prima tečnost parenteralnim putem. Preporučeni standardni način primene je putem intravenske intermitentne injekcije ili intravenske kontinuirane infuzije.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na ceftazidim, na bilo koji antibiotik iz grupe cefalosporina 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 i karbapenemi).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipersenzitivnost

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 hitno započeti adekvatne terapijske mere.

Pre započinjanja terapije ceftazidinom, potrebno je utvrditi da li je pacijent u anamnezi imao ozbiljne reakcije preosetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike. Potreban je oprez kad se ceftazidim primenjuje pacijentima 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 ozbiljnih 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 slučajeve kada se razmatra lečenje pacijenata sa bakterijemijom, terapiju bakterijskog meningitisa, infekcije kože i mekih tkiva kao i infekcije kostiju i zglobova. Pored toga, ceftazidim je osetljiv na hidrolitičko dejstvo nekoliko beta-laktamaza proširenog spektra delovanja (engl. *extended spectrum beta-lactamases*, ESBL). Zbog toga, prilikom izbora ceftazidima za lečenje, treba uzeti u obzir prevalencu mikroorganizama koji proizvode ESBL.

Pseudomembranozni kolitis

Kolitis izazvan primenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis se mogu javiti pri primeni skoro svih antibiotskih lekova, uključujući i ceftazidim, i po svojoj težini mogu varirati od blagih do životno ugrožavajućih. Zbog toga je važno to uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi dijareje kod pacijenata tokom ili nakon primene ceftazidima (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije ceftazidimom i primeniti specifične terapijske mere za *Clostridium difficile*. Lekovi koji inhibiraju peristaltiku ne smeju biti primenjivani.

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 eliminiše putem bubrega, zbog toga dozu treba smanjiti prema stepenu oštećenja funkcije bubrega. Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega treba pažljivo pratiti u smislu efikasnosti i bezbednosti primene leka. Povremeno je bila prijavljena pojava neuroloških sekvela kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih doza ceftazidima nije bila smanjena (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama

Produžena upotreba leka može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama na ceftazidim (npr. enterokoke, gljivice) što može zahtevati prekid terapije ili primenu drugih odgovarajućih mera. Najvažnija je redovna kontrola stanja pacijenta.

Ponavljanje procene stanja pacijenta je od suštinskog značaja.

Interakcije sa testovima i laboratorijskim ispitivanjima

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

Ceftazidim ne utiče na metodu određivanja kreatinina pomoću alkalnog pikrata.

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

Sadržaj natrijuma

Važna informacija o jednoj od pomoćnih supstanci u leku Ceftazidim Corapharm:

Lek Ceftazidim Corapharm, 1 g, sadrži 52 mg (2,26 mmol) natrijuma po jednoj bočici, što odgovara 2,6% maksimalnog dnevnog unosa od 1 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle.

Lek Ceftazidim Corapharm, 2 g, sadrži 104 mg (4,52 mmol) natrijuma po jednoj bočici, što odgovara 5,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle.

Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo sa probenecidom i furosemidom.

Istovremena primena velikih doza ceftazidima sa nefrotoksičnim lekovima može štetno delovati na funkciju bubrega (videti odeljak 4.4).

Hloramfenikol ima antagonističko dejstvo u *in vitro* studijama 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 se može propisivati trudnicama samo ukoliko je očekivana korist za trudnoću veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama, koje ne bi trebalo da imaju štetno dejstvo 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), koja 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 pri intravenskoj primeni, dijareja, prolazno povećanje vrednosti enzima jetre, makulopapulozni osip ili urtikarija, bol i/ili zapaljenje nakon intramuskularne injekcije kao i pozitivan *Coombs*-ov test.

Korišćeni su podaci iz iz sponzorisanih i nesponzorisanih kliničkih studija radi određivanja učestalosti čestih i povremenih neželjenih dejstava. Učestalosti koje su naznačene za sva ostala neželjena dejstva su uglavnom bile određene korišćenjem postmarketinških podataka i više su odraz učestalosti prijavljivanja nego stvarne učestalosti samog neželjenog dejstva. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućem stepenu ozbiljnosti. Navedena neželjena dejstva su klasifikovana prema sistemima organa i prema sledećoj konvenciji za klasifikaciju 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)

<u>Klasa sistema organa</u>	<u>Često</u>	<u>Povremeno</u>	<u>Veoma retko</u>	<u>Nepoznato</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>		Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu)		
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	Eozinofilija Trombozitoza	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija		Agranulocitoza Hemolitička anemija Limfocitoza
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>				Anafilaksa (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (videti odeljak 4.4)
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>		Glavobolja Vrtoglavica		Neurološke sekvele ¹ Parestezija
<u>Vaskularni poremećaji</u>	Flebitis ili tromboflebitis pri intravenskoj primeni			
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	Dijareja	Dijareja i kolitis kao posledica primene antibakterijskih lekova ² (videti odeljak 4.4) Abdominalni bol Mučnina Povraćanje		Neprijatan ukus u ustima
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	Prolazna povećanja			Žutica

	vrednosti jednog ili više enzima jetre ³			
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	Makulopapulozni osip ili urtikarija	Svrab		Toksična epidermalna nekroliza <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom Erythema multiformni Angioedem Reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁴
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>		Prolazna povećanja koncentracije uree i azotnih materija u krvi i/ili kreatinina u serumu	Intersticijalni nefritis Akutna bubrežna insuficijencija	
<u>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</u>	Bol i/ili zapaljenje nakon primene intramuskularne injekcije	Groznica (povišena telesna temperatura)		
<u>Ispitivanja</u>	Pozitivan <i>Coombs</i> -ov test ⁵			

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

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

³ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT, alkalna fosfataza.

⁴Prijavljeni su retki slučajevi DRESS sindromu povezanog sa primenom ceftazidima.

⁵Pozitivan *Coombs*-ov test se razvija 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 može dovesti do neuroloških sekvela uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu.

Simptomi predoziranja se mogu javiti ukoliko se doza ne redukuje na odgovarajući način kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu smanjiti koncentracije 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 penicilin-vezujuće proteine (engl. *penicillin binding proteins*, PBPs). Posledica toga je prekid biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikana), što dalje dovodi do lize bakterijske ćelije i njene smrti.

Farmakokinetički (FK)/Farmakodinamski (FD) odnos

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

Za rezistenciju bakterija na ceftazidim mogu biti odgovorni jedan ili više sledećih mehanizama:

- hidroliza posredovana beta-laktamazama. Ceftazidim može biti efikasno hidrolizovan od strane beta-laktamaza proširenog spektra (ESBL), uključujući SHV familiju ESBL, kao i hromozomski enkodiranim (AmpC) enzimima, koji se mogu indukovati ili su stalno aktivni kod određenih aerobnih vrsta Gram-negativnih bakterijskih sojeva;
- smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za ceftazidim;
- nepropustljivost spoljašnje membrane, usled čega je otežano vezivanje ceftazidima za penicillin vezujuće ograničava pristup ceftazidimu u Gram-negativnim mikroorganizmima;
- bakterijske pumpe za efluks leka.

Granične vrednosti

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

Mikroorganizam	Granične vrednosti (mg/L)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Granične vrednosti koje nisu specifične za određenu vrstu ²	≤ 4	8	> 8

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

¹Granične vrednosti se odnose na terapiju velikim dozama (2 g x 3).

²Granične vrednosti koje nisu specifične za određenu vrstu su određene uglavnom na osnovu podataka o PK/PD i ne zavise od MIK distribucije specifičnih vrsta. Ove vrednosti se odnose samo na vrste koje nisu navedene u tabeli ili fusnotama.

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može da varira u zavisnosti od geografskog položaja i vremena kod određenih 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 korišćenje ceftazidima upitno kod barem nekih vrsta 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 influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (ostali) <i>Providencia spp</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija 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 pneumonia</i> <i>Klebsiella spp</i> (ostale) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-pozitivne aerobne bakterije:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Staphylococcus 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</i> spp. (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
<u>Ostale:</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp
[†] Smatra se da meticilin osjetljiv <i>S. aureus</i> ima inherentnu slabu osjetljivost na ceftazidim. Svi meticilin rezistentni sojevi <i>S. aureus</i> su rezistentni na ceftazidim. ^{††} Može se očekivati da <i>S. pneumoniae</i> , koji pokazuje umerenu osjetljivost ili je rezistentan na penicilin, mogu pokazati barem smanjenu osjetljivost na ceftazidim. [†] Velike stope rezistencije su primećene 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 vrednosti u plazmi od 18 mg/L, odnosno 37 mg/L se brzo postižu. Pet minuta nakon intravenske bolus injekcije od 500 mg, 1 g ili 2 g, vrednosti u plazmi iznose 46 mg/L, 87 mg/L odnosno 170 mg/L. Kinetika ceftazidima je linearna u okviru raspona pojedinačne doze u opsegu od 0,5 do 2 g nakon intravenske ili intramuskularne primene.

Distribucija:

Vezivanje ceftazidima za proteine u serumu je slabo i iznosi oko 10%. Koncentracije ceftazidima veće od MIK za uobičajene 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, zbog čega se u cerebrospinalnoj tečnosti postižu male koncentracije u slučaju kada nisu prisutni zapaljenjski procesi. Međutim, koncentracije od 4 do 20 mg/L ili veće postižu se u cerebrospinalnoj tečnosti kada postoji zapaljenje moždanih ovojnica.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metaboliše.

Eliminacija

Nakon parenteralne primene, koncentracija u plazmi se smanjuje sa poluvremenom eliminacije od oko približno 2 sata. Ceftazidim se izlučuje u neizmenjenom obliku urinom putem glomerularne filtracije; oko 80% do 90% doze se može naći u urinu tokom 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, zbog čega je kod njih potrebno smanjiti dozu leka (videti odeljak 4.2.)

Oštećenje funkcije jetre

Prisustvo blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre ne utiče na farmakokinetiku ceftazidima kod pojedinaca kod kojih se primenjuje 2 g intravenski svakih 8 sati, tokom 5 dana, pod uslovom da im 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. Prosečno poluvreme eliminacije se kreće od 3,5 do 4 sata, nakon pojedinačne doze ili primene dva puta dnevno tokom 7 dana, 2 g putem primene intravenske bolus injekcije kod pacijenata starosti 80 godina ili više.

Pedijatrijska populacija

Kod prevremeno rođene dece i dece rođene u terminu, poluvreme eliminacije ceftazidime je produženo za 4,5 do 7,5 sati, nakon primene doza od 25 do 30 mg/kg. Međutim, od 2. meseca života, poluvreme eliminacije je u okviru onog koje je karakteristično za odrasle.

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 kancerogenosti sa ceftazidimom nisu sprovedene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat, bezvodni, sterilni.

6.2 Inkompatibilnost

Ceftazidim je manje stabilan u injekcionom rastvoru natrijum-hidrogenkarbonata, nego u ostalim tečnostima za intravensku primenu. Zbog toga se rastvor natrijum-hidrogenkarbonata ne preporučuje kao rastvarač. Ceftazidim se ne sme mešati unutar istog infuzionog seta ili šprica. Prijavljena je pojava precipitacije prilikom dodavanja vankomicina u rastvor ceftazidima. Zbog toga je obavezno ispiranje setova za primenu i intravenskih linija između primene ta dva leka.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice leka: 2 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja leka: upotrebiti odmah

Nakon rekonstitucije/razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost za vreme upotrebe dokazana je za period od 6 dana na 2°C do 8°C i 9 sati na temperaturi 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani rastvor treba odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i po pravilu ne bi trebalo da budu duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija nije izvodila u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rekonstituisani rastvori

Rekonstituisani rastvori se mogu čuvati u frižideru (2°C-8°C) najviše do 24 sata.

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Ceftazidim Corapharm, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla (tip I) zapremine 10 mL zatvorena zatvaračem prečnika 20 mm sive boje izrađene od butil gume i aluminijskim (*flip-off* zatvaračem) zelene boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa 1 g ceftazidima u obliku pentahidrata i Uputstvo za lek.

Ceftazidim Corapharm, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla (tip I) zapremine 20 mL zatvorena zatvaračem prečnika 20 mm sive boje izrađene od butil gume i aluminijskim (*flip-off* zatvaračem) bele boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa 2 g ceftazidima u obliku pentahidrata 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 veličine bočica leka Ceftazidim Corapharm se nalaze pod smanjenim pritiskom. Pri rastvaranju leka, oslobađa se ugljen-dioksid i stvara se pozitivni pritisak. Mali mehurići ugljen-dioksida u rekonstituisanom rastvoru se mogu zanemariti.

Uputstvo za rekonstituciju i razblaživanje leka:

Videti u tabeli 7 i tabeli 8 zapremine rastvarača koje se dodaju i koncentracije rastvora ceftazidima, koje mogu biti od koristi kada su potrebne frakcione doze.

Tabela 7: Prašak za rastvor za injekciju

Doza		Količina rastvarača koju treba dodati (mL)	Približna koncentracija (mg/mL)
1 g			
	Intramuskularno	3 mL	260
	Intravenski bolus	10 mL	90
2 g			
	Intravenski bolus	10 mL	170

Napomena:

- Zapremina dobijenog rastvora ceftazidima u rekonstituisanom medijumu se povećava zbog zapremine samog praška koju zauzima nakon rastvaranja (engl. *displacement factor*), pa se dobijaju koncentracije u mg/mL prikazane u gornjoj tabeli.

Ako se priprema rastvor za injekciju:

- za intramuskularnu primenu: dodaje se 3 mL rastvora za razblaživanje;
- za intravensku bolus injekciju: dodaje se 10 mL rastvora za razblaživanje;
- za intramuskularnu injekciju, rekonstitucija se vrši sa 0,5% ili sa 1% lidokain-hidrohloridom.

Ceftazidim u koncentracijama između 1 mg/mL i 40 mg/mL je kompatibilan sa:

- natrijum-hloridom 9 mg/mL (0,9%), rastvor za injekciju,
- 1/6 molarni natrijum-laktat, rastvor za injekciju,
- 5% rastvor glukoze za injekcije,
- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za injekciju i 5% rastvor glukoze za injekciju,

- 10% rastvor glukoze za injekciju,

Tabela 8: Prašak za rastvor za infuziju

Doza	Količina rastvarača koju treba dodati (mL)	Približna koncentracija (mg/mL)
1 g		
Intravenska infuzija	50 mL*	20
2 g		
Intravenska infuzija	50 mL*	40

*Dodavanje rastvarača za razblaživanje se sprovodi u dve faze.

Napomena:

- Zapremina dobijenog rastvora ceftazidima u rekonstituisanom medijumu se povećava zbog zapremine samog praška koju zauzima nakon rastvaranja (engl. *displacement factor*), pa se dobijaju koncentracije u mg/mL prikazane u gornjoj tabeli.

Prilikom pripreme infuzionog rastvora, rastvor za razblaživanje se dodaje u dva koraka.

Priprema rastvora za injekciju/infuziju:

Ceftazidim Corapharm, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Ceftazidim Corapharm, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Može se vršiti u standardnoj bočici (mini kesa ili set za infuziju sa biretom). Priprema intravenskih rastvora se vrši korišćenjem 50 mL kompatibilnih rastvora (za bočice od 1 g i 2 g) koji se dodaju u dva koraka. Kompatibilni rastvori su:

- natrijum-hloridom 9 mg/mL (0,9%), rastvor za injekciju,
- 1/6 molarni natrijum-laktat, rastvor za injekciju,
- 5% rastvor glukoze za injekcije,
- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za injekciju i 5% rastvor glukoze za injekciju,
- 10% rastvor glukoze za injekciju,

Rastvor ceftazidima za intramuskularnu primenu se može pripremiti sa 0,5% ili 1% rastvora lidokain-hidrohlorida rastvorom za injekciju.

U Republici Srbiji nije komercijalno dostupan 0,5% lidokain-hidrohlorid rastvor za injekcije.

Pripremanje rastvora za bolus injekciju

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

Prilikom intravenske primene ovako pripremljeni rastvori se mogu primeniti direktno u venu ili se mogu uvoditi u liniju seta za infuziju, ukoliko pacijent prima tečnosti parenteralnim putem. Lek Ceftazidim je kompatibilan sa gore navedenim tečnostima za intravensku primenu koje se najčešće koriste.

Priprema rastvora za infuziju od injekcije ceftazidima u standardnom sistemu za infuziju (mini-kesa za

infuziju ili set za infuziju sa biretom)

Priprema rastvora za intravensku infuziju:

Rastvor se priprema dodavanjem ukupno 50 mL kompatibilnog rastvarača (navedeni gore), koji se dodaju u DVA koraka kako je opisano u nastavku:

1. Uvedite iglu šprica kroz zatvarač bočice i u bočicu ubrizgajte 10 mL odgovarajućeg rastvarača.
2. Izvucite iglu i promućkajte bočicu dok se rastvor ne izbistri.
3. Nemojte ubacivati iglu koja služi za oslobađanje gasa sve dok se prašak ne rastvori. Kad se prašak rastvori, uvedite iglu za oslobađanje gasa kroz gumeni zatvarač bočice, kako bi se pritisci izjednačili.
4. Rekonstituisani rastvor prebacite u konačni sistem za infuziju, tako da se dobije ukupna zapremina od najmanje 50 mL infuzionog rastvora. Intravensku infuziju primenite u trajanju od 15 do 30 minuta.

Napomena: Da bi se očuvala sterilnost proizvoda, veoma je važno da se igla za oslobađanje gasa ne ubacuje kroz zatvarač bočice sve dok se prašak potpuno ne rastvori.

Bilo koja količina ostatka rastvora antibiotika treba da se odbaci.
Samo za jednokratnu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O.
Filipa Kljajića 37, Sombor

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

Ceftazidim Corapharm, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
000461112 2023

Ceftazidim Corapharm, 2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju
000461113 2023

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

28.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.