

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: ceftazidim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica praška za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 1g ceftazidima, u obliku ceftazidim pentahidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak bele ili bledožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ceftazidim je indikovano za lečenje sledećih infekcija kod odraslih i dece, uključujući 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 (eng. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*).

Lečenje pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od gorenavedenih infekcija.

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

Ceftazidim se može primenjivati za perioperativnu profilaksu infekcija urinarnog trakta kod pacijenata koji se podvrgavaju transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

Prilikom odabira 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 istovremeno sa drugim antibakterijskim lekovima kad god moguće uzročne bakterije ne pripadaju njegovom spektru delovanja.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Tabela 1: Odrasli i deca telesne mase \geq 40 kg

Intermitentna primena	
Infekcija	Doza leka koju treba primeniti
Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	100 do 150 mg/kg/dan svakih 8 h, najviše 9 g dnevno ¹
Febrilna neutropenija	2 g svakih 8 h
Nozokomijalna pneumonija	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	1 - 2 g svakih 8 h
Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
Komplikovane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
Komplikovane infekcije urinarnog trakta	1 - 2 g svakih 8 h ili 12 h
Perioperativna profilaksa kod transuretralne resekcije prostate (TURP)	1 g pri uvodu u anesteziju, druga doza pri uklanjanju katetera
Hronični supurativni <i>otitis media</i>	1 g do 2 g svakih 8h
Maligni <i>otitis externa</i>	
Kontinuirana infuzija	
Infekcija	Doza leka koju treba primeniti
Febrilna neutropenija	Udarana doza od 2 g a nakon toga 4 do 6 g svakih 24 sata putem kontinuirane infuzije 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 sa normalnom bubrežnom funkcijom doza od 9 g/dan je primenjivana bez pojave neželjenih dejstava. *Kada je povezana ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od infekcija navedenih 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
Intermitentna primena		
	Komplikovane infekcije urinarnog trakta	100 - 150 mg/kg/dan, podeljeno u tri doze, najviše 6 g/dan
	Hronični supurativni <i>otitis media</i>	
	Maligni <i>otitis externa</i>	
	Neutropenija kod dece	150 mg/kg/dan, podeljeno u tri doze, najviše 6 g/dan
	Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	100 - 150 mg/kg/dan podeljeno u tri doze, najviše 6 g/dan
	Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva	
	Komplikovane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan sa dijalizom kod pacijenata na CAPD	
Kontinuirana infuzija		
	Febrilna neutropenija	Udarna doza od 60 - 100 mg/kg a nakon toga 100 - 200 mg/kg/dan, putem kontinuirane infuzije najviše 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
Intermitentna primena		
	Većina infekcija	25 - 60 mg/kg/dan podeljeno u dve doze ¹
¹ Kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤ 2 meseca, poluvreme eliminacije ceftazidima u serumu može biti tri do četiri puta duže nego kod odraslih. *Kada je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa bilo kojom od infekcija navedenih u odeljku 4.1.		

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ceftazidima u obliku kontinuirane infuzije kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta ≤ 2 meseca nije utvrđena.

Starije osobe

Uzimajući u obzir smanjen klirens ceftazidima povezan sa životnim dobom kod starijih pacijenata, dnevna doza normalno ne sme da pređe 3 g kod pacijenata starijih od 80 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu prilagođavanja doze kod blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre. Nema podataka iz studija za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti i odeljak 5.2). Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftazidim se izlučuje nepromenjen putem bubrega. Zbog toga, dozu leka treba smanjiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti 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 Ceftazidim kod oštećenja 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 leka Ceftazidim (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 jediničnu dozu treba povećati za 50% ili povećati učestalost doziranja. Kod dece klirens kreatinina treba korigovati prema telesnoj površini ili telesnoj masi bez masti (eng. *lean body mass*, LBM).

Deca telesne težine < 40 kg

Klirens kreatinina mL/min **	Približna vrednosti serumskog kreatinina* mikromol/L (mg/dL)	Preporučena doza ceftazidima mg/kg (telesne težine)	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

*Navedene vrednosti kreatinina u serumu predstavljaju smernice koje ne moraju ukazivati na potpuno isti stepen redukcije za sve pacijente sa oslabljenom bubrežnom funkcijom.

** Procenjen na osnovu telesne površine ili izmeren

Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

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

Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

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

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

Deca telesne mase < 40 kg

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost cefprozidima primenjenog u vidu kontinuirane infuzije, kod dece sa oštećenjem bubrežne funkcije i telesnom masom < 40 kg. Savetuje se pažljivo kliničko praćenje bezbednosti i efikasnosti primene leka.

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

Hemodijaliza

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

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

Peritonealna dijaliza

Cefprozidim se takođe može koristiti kod pacijenata koji se podvrgavaju peritonealnoj dijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Pored intravenske primene, cefprozidim se može dodati i u tečnost za dijalizu (obično 125 do 250 mg na 2 L tečnosti za dijalizu).

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

Kod pacijenata na veno-venskoj hemofiltraciji i veno-venskoj hemodijalizi, potrebno je pridržavati se doziranja koje je preporučeno u tabelama 5 i 6, navedenim u nastavku:

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 primenjivati 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/h			2,0 litar/h		
	Brzina ultrafiltracije (litar/h)			Brzina ultrafiltracije (litar/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Dozu održavanja treba primenjivati svakih 12 sati

Način primene

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

Lek Ceflazidim treba primeniti putem intravenske injekcije ili infuzije, ili putem duboke intramuskularne injekcije. Preporučena mesta primene intramuskularne injekcije su gornji spoljašnji kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni deo butine. Rastvor leka Ceflazidim se može dati direktno u venu, ili se uvodi kroz cevčicu sistema za infuziju ukoliko pacijent prima tečnost parenteralnim putem. Standardni preporučeni način primene je intravenska intermitentna injekcija ili intravenska kontinuirana infuzija. Intramuskularni način davanja leka treba razmotriti samo kada intravenska primena nije moguća ili je za pacijenta manje prikladna.

Za uputstvo o rekonstrukciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na ceflazidim ili na bilo koji antibiotik iz grupe cefalosporina, kao i na pomoćnu supstancu leka (natrijum karbonat) (videti odeljak 6.1).

Ranija teška alergijska reakcija (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 drugih beta-laktamskih antibiotika, ozbiljne, a ponekad i fatalne reakcije preosetljivosti su prijavljene i prilikom primene ceftazidima. U slučaju teške reakcije preosetljivosti na ceftazidim, primenu leka treba odmah obustaviti, a može biti neophodna i primena hitnih terapijskih mera.

Pre nego što se započne terapija ceftazidimom, treba pažljivo utvrditi da li je pacijent ranije imao teške reakcije preosetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike. Potreban je oprez kod pacijenata koji su imali reakciju preosetljivosti na druge beta-laktamske lekove koja nije bila teška.

Spektar dejstva

Ceftazidim ima uzak spektar antibakterijske aktivnosti. Nije preporučljivo da se koristi kao jedini lek u terapiji nekih tipova infekcije, osim ukoliko je poznato da se radi o patogenu koji je osetljiv na ceftazidim, ili ako se pretpostavlja da bi mogući uzročnici infekcije mogli biti osetljivi na ceftazidim. Ovo se posebno odnosi na pacijente sa bakterijemijom i bakterijskim meningitisom, infekcijama kože i mekih tkiva, infekcijama kostiju i zglobova. Takođe, ceftazidim je osetljiv na hidrolizu nekim beta-laktamazama proširenog spektra (eng. *extended spectrum beta-lactamases*, ESBL). Stoga, prilikom izbora ceftazidima za lečenje, treba imati u vidu i prevalencu onih mikroorganizama koji produkuju date beta-laktamaze (ESBL).

Pseudomembranozni kolitis

Kolitis nastao usled upotrebe antibiotika i pseudomembranozni kolitis se mogu javiti usled primene skoro svih antibakterijskih lekova, uključujući i ceftazidim, a po težini mogu varirati od blagog, do oblika koji ugrožava život. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja u toku lečenja ili nakon terapije ceftazidimom (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije i primeniti specifične terapijske mere za *Clostridium difficile*. Ne treba davati medicinske proizvode koji inhibiraju peristaltiku.

Renalna funkcija

Istovremena primena visokih doza cefalosporina i nefrotoksičnih lekova kao što su aminoglikozidi ili snažni diuretici (npr. furosemid) može nepovoljno uticati na funkciju bubrega.

Ceftazidim se izlučuje putem bubrega, zbog toga dozu treba smanjiti u odnosu na stepen bubrežnog oštećenja. Pacijente sa oštećenom bubrežnom funkcijom treba pažljivo kontrolisati po pitanju bezbednosti i efikasnosti. Neurološke sekvele su povremeno bile prijavljivane u slučajevima kada doza leka nije bila smanjena kod pacijenata sa renalnim oštećenjem (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama

Produžena upotreba leka može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama (kao što su enterokoke, gljivice), što može zahtevati prekid terapije ili primenu odgovarajućih mera. Ponovna procena pacijentovog stanja je veoma bitna.

Interakcije sa testovima i laboratorijskim ispitivanjima

Ceftazidim ne utiče na ispitivanje glikozurije pomoću enzimskih testova. Može doći do neznatnog uticaja (lažno pozitivni rezultat) na metode koje se zasnivaju na redukciji jona bakra (*Benedict-ov test*, *Fehling-ov test*, *Clinitest*).

Ceftazidim ne utiče na određivanje kreatinina preko eseja sa alkalnim pikratom.

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

Sadržaj natrijuma:

Ovaj lek sadrži 2,17 mmol (50 mg) natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe 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 cefalosporina i nefrotoksičnih lekova može negativno uticati na renalnu funkciju (videti odeljak 4.4).

Hloramfenikol *in vitro* deluje antagonistički na ceftazidim i ostale cefalosporine. Nije poznat klinički značaj ovog nalaza, međutim, ukoliko se planira istovremena primena ceftazidima sa hloramfenikolom, treba uzeti u obzir mogućnost antagonističkog delovanja..

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji malo podataka o upotrebi ceftazidima kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektno štetne efekte leka na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Ceftazidim se može primeniti tokom trudnoće samo ukoliko je očekivana korist za trudnicu veća od mogućeg rizika po fetus.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mleko u malim koncentracijama koje ne bi trebalo da imaju štetno dejstvo kod odojčadi. Ceftazidim se može primenjivati kod žena koje doje.

Fertilitet

Nema dostupnih podataka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjena dejstva (npr. vrtoglavica) koje 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 (prilikom intravenske primene), dijareja, prolazno povećanje enzima jetre, makulopapularni osip ili urtikarija, bol i/ili inflamacija nakon intramuskularne injekcije, kao i pozitivan *Coombs*-ov test.

Korišćeni su podaci iz sponzorisanih i nesponzorisanih kliničkih ispitivanja da bi se odredila učestalost čestih i povremenih neželjenih dejstava. Učestalost javljanja ostalih neželjenih dejstava je uglavnom određena na osnovu postmarketinškog praćenja i odnosi se pre na stopu prijavljivanja nego na pravu učestalost. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema redosledu opadajuće ozbiljnosti.

Navedena neželjena dejstva su klasifikovana prema sistemima organa i prema učestalosti kao: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se odrediti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu - <i>soor</i>)		
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 i tromboflebitis kod intravenske primene			
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Dijareja i kolitis ² kao posledica primene antibakterijskih lekova (videti odeljak 4.4) Abdominalni bol mučnina, povraćanje		Neprijatan ukus
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje nivoa jednog ili više hepatičkih enzima ³			Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makulopapularni osip, urtikarija	Svrab		Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom, multififormni eritem, angioedem,

				reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁴
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Prolazna povećanja nivoa ureje i azotnih materija (BUN) u krvi, i/ili kreatinina u serumu	Intersticijalni nefritis, akutna bubrežna insuficijencija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol i/ili zapaljenje nakon intramuskularne injekcije	Groznica		
Ispitivanja	Pozitivan <i>Coombs</i> -ov test ⁵			

¹ Bilo je izveštaja o neurološkim sekvelama, uključujući tremor, miokloniju, konvulzije, encefalopatiju i komu kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega kod kojih doza ceftazidima nije bila adekvatno smanjena.

² Dijareja i kolitis se mogu dovesti u vezu sa *Clostridium difficile* i javiti se u sklopu pseudomembranoznog kolitisa.

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

⁴ Bilo je retkih izveštaja u kojima je DRESS bio povezan sa primenom ceftazidima.

⁵ Pozitivan *Coombs*-ov test se javlja kod oko 5 % bolesnika 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
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može da dovede do neuroloških posledica, uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja se mogu javiti ukoliko doza nije adekvatno smanjena kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Koncentracije ceftazidima u serumu se mogu smanjiti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu
Ostali beta laktamski antibakterijski lekovi
Cefalosporini III generacije

ATC šifra: J01DD02

Mehanizam dejstva

Ceftazidim inhibira sintezu ćelijskog zida bakterije posle vezivanjem za penicilin-vezujuće proteine (eng. *penicillin binding proteins*, PBP). Posledica toga je prekid biosinteze ćelijskog zida (peptidoglikan), što dalje dovodi do ćelijske lize i smrti bakterija.

FK/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 (eng. *minimum inhibitory concentration*, MIK) ceftazidima za određene sojeve mikroorganizama (npr. %T > MIK).

Mehanizmi rezistencije

Bakterijska rezistencija na ceftazidim se može razviti nekim od sledećih mehanizama:

- Hidroliza beta-laktamazama. Ceftazidim se može efikasno hidrolizovati određenim beta-laktamazama proširenog spektra (ESBL), uključujući SHV familiju ESBL, kao i hromozomski enkodiranim (AmpC) enzimima koji se mogu indukovati ili su stalno aktivni kod određenih aerobnih Gram-negativnih bakterijskih sojeva.
- Smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za ceftazidim.
- Nepropustljivost 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 (MIC) koje je utvrdio Evropski Komitet za testiranje osetljivosti na antibiotike (eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) 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*) – osetljivo; I (*intermediate*) - umereno osetljivo; R (*resistant*) - rezistentno

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

² Granične vrednosti koje nisu vezane za sojeve su uglavnom određene na osnovu FK/FD podataka i nezavisne su od MIK distribucije za određene vrste. Koriste se za one vrste koji nisu navedeni u tabeli.

Mikrobiološka osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog položaja i vremena kod odabranih vrsta i poželjne su 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, bar kod nekih tipova infekcije.

<i>Uobičajeno osetljive vrste</i>
Gram pozitivni aerobi: <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> Gram negativni aerobi: <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. (ostali)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Vrste kod kojih problem može da predstavlja stečena rezistencija</u>
Gram-negativni aerobi: <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (ostale)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> Gram-pozitivni aerobi: <i>Staphylococcus aureus</i> ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ² <i>Viridans group streptococcus</i> Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> Gram-negativni anaerobi: <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Inherentno rezistentni mikroorganizmi</u>
Gram-pozitivni aerobi: <i>Enterococcus spp. (uključujući Enterococcus faecalis i Enterococcus faecium)</i> <i>Listeria spp.</i> Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium difficile</i> Gram-negativni anaerobi: <i>Bacteroides spp. (mnogi sojevi Bacteroides fragilis su rezistentni)</i> Ostali: <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

¹ Za *S. aureus* koji je meticilin-osetljiv, smatra se da ima inherentno nisku osetljivost na ceftazidim. Svi meticilin-rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* su rezistentni na ceftazidim.

² Za *S. pneumoniae* koji pokazuje umerenu osetljivost ili je rezistentan na penicilin, takođe se može očekivati da ima smanjenu osetljivost na ceftazidim.

⁺ Velike stope rezistencije su primećene u jednom ili više područja/država/regiona u okviru Evropske Unije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

Vezivanje ceftazidima za proteine u serumu je malo i iznosi oko 10%. U tkivima kao što su kost, srce, žuč, sputum, očna vodica, sinovijalna, pleuralna i peritonealna tečnost, moguće je postići koncentracije ceftazidima iznad minimalne inhibitorne koncentracije za uobičajene uzročnike. Ceftazidim lako prolazi placentu i izlučuje se u majčino mleko. Ceftazidim slabo prodire kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru, pa se u cerebrospinalnoj tečnosti postižu niske vrednosti u slučaju kada nije prisutan zapaljenjski proces. Ipak, u slučaju zapaljenja moždanih ovojnica, u cerebrospinalnoj tečnosti se postižu koncentracije od 4 do 20 mg/L ili više.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metaboliše.

Eliminacija

Nakon parenteralne primene, koncentracije u plazmi opadaju sa poluvremenom eliminacije oko 2 sata. Ceftazidim se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku putem glomerularne filtracije; približno 80 do 90% doze se može naći u urinu tokom 24 sata. Manje od 1% se izlučuje putem žuči.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje bubrega

Eliminacija ceftazidima je smanjena kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i potrebno je smanjiti dozu (videti odeljak 4.2).

Oštećenje jetre

Prisustvo blage do umerene disfunkcije jetre nema uticaja na farmakokinetiku ceftazidima kod pacijenata kod kojih se primenjuje 2 g intravenski na svakih 8 sati tokom 5 dana, pod uslovom da funkcija bubrega nije oslabljena (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

Primećen je smanjen klirens kod starijih pacijenata, pretežno usled smanjenog renalnog klirensa ceftazidima koji je povezan sa starosnim dobom. Srednja vrednost poluvremena eliminacije se kreće od 3,5 do 4 sata nakon pojedinačne doze ili primene 2 puta dnevno tokom 7 dana 2 g putem i.v. bolus injekcije kod pacijenata starosti 80 godina ili više.

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije ceftazidima je produženo kod prevremeno rođenih i novorođenčadi rođenih u terminu, za 4,5 do 7,5 sati nakon doza od 25 do 30 mg/kg. Ipak, nakon 2. meseca života, poluvreme eliminacije je u okviru onog koje je karakteristično za odrasle.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi, zasnovano na studijama bezbednosne farmakologije, toksikološkim studijama ponovljenih doza, kao i studijama genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Nisu sprovedene studije karcinogenosti sa ceftazidimom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-karbonat

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.

Ceftazidim i aminoglikozidi se ne smeju mešati u istom setu ili špricu. Prijavljena je precipitacija u slučaju dodavanja vankomicina u rastvor sa ceftazidimom. Preporučuje se ispiranje setova i linija za intravensku primenu između primene ova dva leka.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah.

Dokazana je fizičko-hemijska stabilnost leka nakon rekonstitucije u roku od 24 sata nakon pripreme, ukoliko se čuva pod navedenim uslovima i ukoliko je pripremljen uz pomoć nekog od navedenih rastvarača:

Rastvarač	Koncentracija rastvora	Uslovi
Voda za injekciju	70 mg/mL 280 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C
0,5% lidokain-hidrohlorid rastvor za injekciju	260 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C
1% lidokain-hidrohlorid rastvor za injekciju	280 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C
Bakteriostatska voda za injekciju	250 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C
0,9% rastvor natrijum-hlorida za injekcije	1 mg/mL 40 mg/mL 250 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C
5% rastvor glukoze za injekcije	1 mg/mL 40 mg/mL	24 sata na temperature 25 ± 2 °C 24 sata na temperaturi 5 ± 3 °C

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ukoliko se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik i ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi 2 do 8 °C, osim ukoliko se rekonstitucija/razblaženje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Čuvati u originalnom pakovanju.

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka:

Bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti III) zapremine 10 mL, zatvorena čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim poklopcem (*flip-off* zatvarač), koja sadrži 1 g ceftazidima u obliku ceftazidim, pentahidrata.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i uputstvo za lek.

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

Rastvor se nakon rekonstitucije mora odmah upotrebiti.

Rastvor je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćenu količinu rastvora treba baciti.

Uputstvo za rekonstituciju leka:

U tabeli u nastavku su date zapremine rastvarača koje treba dodati, i dobijene koncentracije rastvora, što može biti korisno u slučaju primene podeljenih doza:

Doza	Način primene	Količina dodatog rastvarača	Približna koncentracija (mg/mL)
1 g	intramuskularno	3 mL	260
1 g	intravenski bolus	10 mL	90
1 g	intravenska infuzija	50 mL*	20

* Dodavanje rastvarača se odvija u dve faze

Kada se rekonstituiše za intramuskularnu upotrebu, lek Ceftazidim se može rastvoriti sa 0,5%[#] ili 1% lidokain-hidrohlorid rastvorom za injekciju.

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

Ceftazidim je u koncentraciji od 1 do 40 mg/mL kompatibilan sa sledećim rastvorima za infuziju:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za injekcije
- 5% rastvor glukoze za injekcije

Priprema rastvora za intramuskularnu i intravensku bolus injekciju:

1. Iglom šprica probušite zatvarač bočice i injicirajte preporučeni volumen rastvarača.
2. Izvadite iglu i promućkajte sadržaj bočice. Doći će do oslobađanja ugljen-dioksida. Rastvor se izbistri nakon 1 do 2 minuta.
3. Okrenite bočicu naopako. Držeći klip šprica do kraja pritisnut, probušite iglom zatvarač bočice i uvucite celu zapreminu rastvora u špric. Uverite se da se igla šprica nalazi u rastvoru a ne u praznom prostoru iznad. Uvučeni rastvor može da sadrži male mehuriće ugljen-dioksida; oni se mogu zanemariti.

Prilikom intravenske primene, ovako pripremljeni rastvori se mogu davati direktno u venu ili se mogu uvoditi u cevčicu seta ukoliko pacijent prima parenteralne tečnosti. Ceftazidim je kompatibilan sa većinom intravenoznih tečnosti koje se najčešće koriste.

*Priprema rastvora za intravensku infuziju:

Priprema se korišćenjem ukupno 50 mL kompatibilnog rastvarača, koji se dodaje u dva koraka:

1. Iglom šprica probušite zatvarač bočice i injicirajte 10 mL rastvarača.
2. Izvadite iglu i promućkajte sadržaj bočice dok se rastvor ne izbistri.
3. Nemojte ubacivati iglu koja služi za oslobađanje gasa sve dok se prašak ne rastvori. Kada je rastvaranje završeno, gurnite iglu za oslobađanje gasa kroz gumenu zatvarač 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.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GELENIKA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00488-17-001

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

Datum prve dozvole: 12.12.2006.
Datum poslednje obnove: 20.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.