

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CEFAZ 500 mg prašak za otopinu za injekciju

CEFAZ 1000 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadržava 500 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim pentahidrata).

1 bočica sadržava 1000 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim pentahidrata).

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* Prašak za otopinu za injekciju.
Bijeli do blijedo žućkasti kristalinični prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ceftazidim je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece, uključujući i novorođenčad:

- Nozokomijalna pneumonija
- Bronhopulmonalne infekcije u bolesnika s cističnom fibrozom
- Bakterijski meningitis
- Kronični supurativni otitis media
- Maligni otitis externa
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava.
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva.
- Komplikirane intraabdominalne infekcije
- Infekcije kostiju i zglobova.
- Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD).

Ceftazidim se koristi u liječenju bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Ceftazidim se može koristiti u liječenju bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Kod teške neutropenije Cefaz može se koristiti u kombinaciji s aminoglikozidom ili drugim beta-laktamskim antibiotikom.

Ceftazidim se može koristiti u perioperacijskoj profilaksi infekcija urinarnog trakta u bolesnika koji se podvrgavaju transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

Pri odabiru ceftazidima treba uzeti u obzir spektar njegovog antibakterijskog djelovanja, koji je uglavnom ograničen na aerobne Gram negativne bakterije (vidjeti dio 4.4. i 5.1)

Ceftazidim treba primijeniti zajedno s drugim antibakterijskim lijekovima uvijek kada se raspon mogućih uzročnih bakterija ne podudara sa spektrom njegove aktivnosti.

Treba uzeti u obzir važeće smjernice o primjerenom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Tablica 1: Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Intermitentna primjena	
Infekcija	Dozu koju treba primijeniti
Bronhopulmonalne infekcije u bolesnika s cističnom fibrozom	100 do 150 mg/kg/dan svakih 8 sati, najviše 9 g/dan ¹
Febrilna neutropenija	2 g svakih 8 sati
Nozokomijalna pneumonija	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	
Infekcije kostiju i zglobova	1-2 g svakih 8 sati
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	
Komplicirane intraabdominalne infekcije	
Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD	
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	1-2 g svakih 8 sati ili svakih 12 sati
Perioperacijska profilaksa kod transuretralne resekcije prostate (TURP)	1 g pri uvođenju u anesteziju, a druga doza prilikom odstranjivanja katetera
Kronični supurativni otitis media	1-2 g svakih 8 sati
Maligni otitis externa	
Kontinuirana infuzija	
Infekcija	Dozu koju treba primijeniti
Febrilna neutropenija	Udarna doza od 2 g, nakon toga 4-6 g svaka 24 sata putem kontinuirane infuzije ¹
Nozokomijalna pneumonija	
Bronhopulmonalne infekcije u bolesnika s cističnom fibrozom	
Bakterijski meningitis	
Bakterijemija*	

Infekcije kostiju i zglobova	
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	
Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	
Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD	

¹ U odraslih osoba s normalnom bubrežnom funkcijom nije bilo nuspojava kod primjene doze od 9 g/dan

*Koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od infekcija navedenih u dijelu 4.1

Tablica 2: Djeca < 40 kg

Dojenčad (> 2 mjeseca), mala djeca te djeca < 40 kg	Infekcija	Uobičajena doza
Intermitentna primjena		
	Komplicirane infekcije mokraćnog sustava	100-150 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze, maksimalna doza 6 g/dan
	Kronični supurativni otitis media	
	Maligni otitis externa	
	Djeca s neutropenijom	150 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze, maksimalna doza 6 g/dan
	Bronhopulmonalne infekcije u djece s cističnom fibrozom	
	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	100-150 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze, maksimalna doza 6 g/dan
	Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	
	Komplicirane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan s dijalizom u djece na CAPD	
Kontinuirana infuzija		
	Febrilna neutropenija	Udarna doza od 60-100 mg/kg, nakon toga 100-200 mg/kg/dan putem kontinuirane infuzije, maksimalna doza 6 g/dan
	Nozokomijalna pneumonija	
	Bronhopulmonalne infekcije u djece s cističnom fibrozom	

	Bakterijski meningitis	
	Bakterijemija*	
	Infekcije kostiju i zglobova	
	Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva	
	Komplicirane intraabdominalne infekcije	
	Peritonitis povezan s dijelizom u djece na CAPD	
Novorođenčad dojenčad ≤ 2 mjeseca	Infekcije	Uobičajena doza
Intermitentna primjena		
	Većina infekcija	25-60 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze ¹
¹ U novorođenčadi i dojenčadi ≤ 2 mjeseca poluvijek ceftazidima u serumu može biti tri do četiri puta duži nego u odraslih. * Koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, s bilo kojom od infekcija navedenih u dijelu 4.1		

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ceftazidima primijenjenog putem kontinuirane infuzije nisu ispitivani u novorođenčadi i dojenčadi ≤ 2 mjeseca.

Starije osobe

S obzirom na smanjeni klirens ceftazidima kod akutno oboljelih starijih bolesnika, dnevna doza ne bi trebala prelaziti 3 g, posebice kod starijih od 80 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni podaci ne upućuju na potrebu za prilagođavanjem doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o ispitivanjima u bolesnika s jako oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti također dio 5.2). Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Ceftazidim se izlučuje putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Stoga je u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom uputno smanjiti dozu ceftazidima (vidjeti također dio 4.4). Potrebno je primijeniti početnu udarnu dozu od 1 g. Dozu održavanja treba odrediti prema klirensu kreatinina:

Tablica 3: Preporučene doze održavanja ceftazidima u bubrežnoj insuficijenciji – intermitentna infuzija:

<i>Odrasli i djeca</i> ≥ 40 kg Klirens kreatinina ml/min	Približna vrijednost serumskog kreatinina μmol/l (mg/dl)	Preporučena pojedinačna doza ceftazidima (g)	Interval davanja (u satima)
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

U bolesnika s teškim infekcijama potrebno je povećati pojedinačnu dozu za 50 % ili treba povećati učestalost doziranja. U djece izračun klirensa kreatinina treba prilagoditi prema tjelesnoj površini ili tjelesnoj mišićnoj masi.

Djeca < 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)**	Približna vrijednost serumskog kreatinina*, μmol/l (mg/dl)	Preporučena pojedinačna doza u mg/kg tjelesne težine	Interval davanja (u satima)
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
* Vrijednosti serumskog kreatinina služe kao smjernice, no ne moraju u svih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom upućivati na posve jednak stupanj njena smanjenja. ** Procijenjeno prema tjelesnoj površini, ili izmjereno			

Savjetuje se pozorno kliničko praćenje sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Tablica 4: Preporučene doze održavanja ceftazidima u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega – kontinuirana infuzija

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)	Približna vrijednost serumskog kreatinina $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Interval davanja (u satima)
50-31	150-200 (1.7-2.3)	Udarna doza 2 g, nakon toga 1 g do 3 g / 24 h
30-16	200-350 (2.3-4.0)	Udarna doza 2 g, nakon toga 1 g / 24 h
≤ 15	> 350 (>4.0)	Nije procijenjeno

Savjetuje se oprez pri odabiru doze te pažljivo kliničko praćenje sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Djeca < 40 kg

Sigurnost primjene i djelotvornost ceftazidima, primijenjenog putem kontinuirane infuzije, nisu ispitivani u djece tjelesne težine < 40 s oštećenjem funkcije bubrega.

Ako se lijek primjenjuje putem kontinuirane infuzije, pri izračunu klirensa kreatinina treba uzeti u obzir tjelesnu površinu ili tjelesnu mišićnu masu.

Hemodijaliza

Poluvijek ceftazidima u serumu tijekom dijalize varira u rasponu od 3 do 5 sati.

Nakon svake hemodijalize, treba ponoviti dozu održavanja ceftazidima, preporučenu u tablici u nastavku.

Doziranje u peritonejskoj dijalizi:

Ceftazidim se također može primjenjivati i kod peritonejske i kod kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize (CAPD). Kao što ga se može davati intravenski, tako je ceftazidim moguće dodati i u tekućinu za dijalizu (obično 125 do 250 mg na 2 L tekućine za dijalizu).

Bolesnici sa zatajenjem bubrega na kontinuiranoj arterio-venskoj hemodijalizi ili hemofiltraciji visoke protočnosti u jedinicama intenzivne skrbi: 1 g dnevno kao jednokratna doza ili podijeljeno u dvije doze. Kod niskoprotočne hemofiltracije treba slijediti preporuke za doziranje navedene u dijelu "Oštećenje funkcije bubrega"

Bolesnici na veno-venskoj hemofiltraciji i veno-venskoj hemodijalizi, pridržavati se preporuka o doziranju navedenih u sljedećim tablicama:

Tablica 5: Smjernice za doziranje u kontinuiranoj veno-venskoj hemofiltraciji

Preostala 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 primijeniti svakih 12 sati.

Tablica 6: Smjernice za doziranje u kontinuiranoj veno-venskoj hemodijalizi

Preostala bubrežna funkcija (klirens kreatinina ml/min)	Doza održavanja (mg) za hemodijalizat u odnosu na brzinu protoka ¹ :					
	1.0 L/h			2.0 L/h		
	Brzina ultrafiltracije (L/h)			Brzina ultrafiltracije (L/h)		
	0.5	1.0	2.0	0.5	1.0	2.0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹Dozu održavanja treba primijeniti svakih 12 sati.

Način primjene:

Cefaz se smije primjenjivati intravenskom injekcijom ili infuzijom, ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta za intramuskularnu injekciju su gornji vanjski glutealni kvadrant ili lateralni dio bedra. Otopina ceftazidima može se primijeniti izravno u venu ili se može uštrcati u cjevčicu infuzijskog seta za parenteralnu primjenu tekućina, ako bolesnik prima parenteralne tekućine.

Preporučeni standardni način primjene je intermitentnim intravenskim injekcijama ili kontinuiranom intravenskom infuzijom. Intramuskularnu primjenu treba razmotriti samo ako intravenska primjena nije moguća ili je za bolesnika manje prikladna.

Doza ovisi o vrsti, mjestu i težini infekcije, osjetljivosti uzročnika, te o dobi i bubrežnoj funkciji bolesnika.

Za uputu o pripremi otopina za intravensku ili intramuskularnu primjenu lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ceftazidim ili bilo koji cefalosporinski antibiotik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaktička reakcija) na bilo koji beta-laktamski antibiotik (penicilini, monobaktami ili karbapenemi) u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod drugih beta-laktamskih antibiotika, prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti,

ponekad sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave teške alergijske reakcije na ceftazidim, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i hitno poduzeti odgovarajuće mjere liječenja. Prije započinjanja terapije ceftazidimom treba pažljivo anamnestički utvrditi da li je bolesnik dotada imao tešku reakciju preosjetljivosti na ceftazidim, na ostale cefalosporine, ili na bilo koji beta-laktamski antibiotik. Savjetuje se poseban oprez kod bolesnika koji su ranije imali alergijsku reakciju na peniciline odnosno beta-laktamske antibiotike. Potreban je oprez ako se ceftazidim daje bolesnicima s manje ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti na druge beta-laktamske antibiotike u anamnezi.

Zbog ograničenog spektra antibakterijskog djelovanja, ceftazidim nije prikladan kao monoterapija u liječenju nekih vrsta infekcija, osim ako uzročnik nije već utvrđen i poznato je da je osjetljiv na ceftazidim, ili postoji velika vjerojatnost da će najvjerojatniji uzročnik (uzročnici) biti osjetljiv(i) na ceftazidim. To se osobito odnosi na slučajeve kada se razmatra liječenje bolesnika s bakterijemijom, bakterijskim meningitisom, infekcijama kože i mekih tkiva i infekcijama kostiju i zglobova. Osim toga, ceftazidim je osjetljiv na hidrolitičko djelovanje nekoliko beta laktamaze proširenog spektra (ESBL). Stoga pri odabiru ceftazidima za liječenje treba uzeti u obzir i prevalenciju mikroorganizama koji proizvode ESBL.

Kolitis povezan s primjenom antibakterijskih lijekova i pseudomembranozni kolitis prijavljivani su pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući i ceftazidim, i po svojoj težini mogu varirati u od blagih do po život opasnih. Stoga je važno uzeti to u obzir u diferencijalnoj dijagnozi dijareje u bolesnika tijekom i nakon liječenja ceftazidimom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja ceftazidimom i primjenu specifičnog lijeka za liječenje kolitisa čiji je uzročnik *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova, kao što su aminoglikozidi ili potentni diuretici (npr. furosemid), može štetno utjecati na funkciju bubrega.

Ceftazidim se eliminira putem bubrega, stoga dozu treba smanjiti ovisno o stupnju oštećenja funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti djelotvornost i sigurnost primjene lijeka. Povremeno je zabilježena pojava neuroloških simptoma u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih doza ceftazidima nije bila smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Produljena uporaba ceftazidima može rezultirati prerastanjem organizama neosjetljivih na ceftazidim (npr. *Enterococcus*, gljivica) što može zahtijevati prekid terapije ili uvođenje odgovarajućih dodatnih mjera. Ključna je trajna kontrola bolesnikovog kliničkog stanja.

Ceftazidim ne interferira s testovima na glikozuriju koji se temelje na enzimskim reakcijama, ali može doći do blage interferencije (lažno pozitivne) s metodama redukcije bakra (Benedict-ova, Fehling-ova, Clinitest).

Ceftazidim ne interferira s testom određivanja kreatinina metodom alkalnog pikrata. Pojava pozitivnih rezultata Coombs-ova testa u 5% bolesnika liječenih ceftazidimom može ometati ispitivanje podudarnosti krvi.

Ovaj lijek sadrži približno 25 mg natrija u 500 mg ceftazidima i 50 mg natrija u 1 g ceftazidima. To treba uzeti u obzir kod bolesnika s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo s probenicidom i furosemidom.

Istodobna primjena visokih doza ceftazidima s nefrotoksičnim lijekovima može nepovoljno utjecati na funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Kloramfenikol in vitro ima antagonistički učinak s ceftazidimom i ostalim cefalosporinima. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat, no prilikom odluke istodobne primjene ceftazidima i kloramfenikola, treba uzeti u obzir mogućnost njihovog antagonističkog djelovanja.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni ceftazidima u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni / fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Cefaz se smije primjenjivati u trudnoći samo ako korist od liječenja premašuje rizik od primjene lijeka.

Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mlijeko u niskim koncentracijama, ali pri primjeni terapijskih doza ne očekuju se učinci ceftazidima na dojenčad. Cefaz se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju ceftazidima na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju ceftazidima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, mogu se pojaviti nuspojave (npr. omaglica), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave su eozinofilija, trombocitoza, flebitis ili tromboflebitis pri intravenskoj primjeni, te proljev, prolazno povišenje vrijednosti jetrenih enzima, makulopapularni ili urtikarijalni osip, bol i / ili upale nakon intramuskularne primjene, te pozitivan Coombs-ov test.

Podaci iz velikih kliničkih studija (internih i objavljenih) su korišteni za utvrđivanje učestalosti od vrlo čestih do manje čestih nuspojava. Učestalost svih ostalih nuspojava određena je uglavnom na temelju post-marketingških podataka i više je odraz učestalosti prijavljivanja nego stvarne učestalosti same nuspojave.

Zabilježene nuspojave, su razvrstane u daljnjem tekstu prema organskim sustavima. Učestalost javljanja nuspojava ocijenjena je kako slijedi:

Vrlo česte ($\geq 1/10$); Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Manje česte ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); Rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); Vrlo rijetke ($< 1/10.000$); Nepoznate (ne mogu se procijeniti iz

dostavljenih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Česti: Eozinofilija i trombocitoza.

Manje česti: Neutropenija, leukopenija, i trombocitopenija.

Vrlo rijetki: Agranulocitoza, limfocitoza, i hemolitička anemija .

Poremećaji probavnog sustava

Česti: Proljev.

Manje česti: Dijareja i kolitis² povezani s primjenom antibiotika (vidjeti dio 4.4), bol u abdomenu, mučnina, povraćanje.

Nepoznata učestalost: Loš okus u ustima.

²Dijareja i kolitis mogu biti povezane s *Clostridium difficile* i prezentirati se kao pseudomembranozni kolitis.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Česti: Bol i /ili upala nakon im. injekcije.

Manje česti: Vrućica.

Poremećaji jetre i žuči

Česti: Prolazno povišenje jednoga ili više jetrenih enzima: ALT (SGPT), AST (SOGT), LDH, GGT i alkalna fosfataza.

Nepoznata učestalost: Žutica.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznata učestalost: Anafilaksija (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju).) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije i infestacije

Manje česti: Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralni soor).

Pretrage

Česti: Pozitivan Coombsov test⁴

⁴Pozitivan Coombs-ov testa zabilježen je u oko 5% bolesnika, i može ometati ispitivanje podudarnosti krvi.

Poremećaji živčanog sustava

Manje česti: Glavobolja i vrtoglavica.

Vrlo rijetki: Neurološke sekvele¹ Parestezije.

¹Bilo je izvješća o neurološkim simptomima uključujući: tremor, mioklonus, konvulzije, encefalopatiju i komu kod bolesnika s bubrežnim oštećenjem kod kojih nije bila prikladno smanjena doza cefprozidima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetki: intersticijski nefritis, akutno bubrežno zatajenje.

Manje česti: prolazan porast koncentracije ureje u krvi, dušika iz ureje u krvi i/ili serumskog kreatinina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česti: Makulopapulozni osip ili urtikarija.

Manje česti: Svrbež.

Učestalost nepoznata: erythema multiforme, Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Angioedem,

Krvožilni poremećaji

Česti: Flebitis ili tromboflebitis pri iv. primjeni.

4.9 Predoziranje

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

Simptomi predoziranja mogu se pojaviti ako doza nije smanjena na odgovarajući način u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Serumske razine ceftazidima se mogu smanjiti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; treća generacija cefalosporina

ATK šifra: J01DD02

Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske stanične stjenke vežući se na proteine koji vežu penicilin (PBP). Time se prekida biosinteza stanične stjenke (sinteza peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Pokazalo se da je za cefalosporine najvažniji farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji korelira s njihovom djelotvornošću *in vivo*, postotak intervala doziranja u kojem koncentracija nevezanog lijeka ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ceftazidima za pojedine ciljne vrste (tj. % T > MIC).

Mehanizam rezistencije

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

- hidroliza posredovana beta-laktamazama. Beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) mogu učinkovito hidrolizirati ceftazidim, uključujući ESBL SHV-skupine i AmpC enzima čija je indukcija ili stabilna depresija moguća u nekih aerobnih gram-negativnih vrsta bakterija
- smanjen afinitet penicilin-vežućih proteina za ceftazidim
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup ceftazidimu penicilin-vežućim proteinima u gram-negativnim mikroorganizmima
- izbacivanje lijeka aktivnim prijenosom (bakterijske efluks pumpe).

Granične vrijednosti:

Niže su navedene granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje je odredilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobike (EUCAST)

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

S=osjetljiv, I=umjereno osjetljiv, R=rezistentan

¹Granične vrijednosti odnose se na visoke doze (2 g x 3)

²Granične vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu određene su uglavnom na temelju podataka o farmakokinetici/farmakodinamici i ne ovise o MIC-u za određene vrste. Namijenjene su korištenju samo za vrste koje nisu navedene u tablici ni u fusnotama.

Mikrobiološka osjetljivost

S vremenom i ovisno o geografskom položaju prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može varirati, te je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Potrebno je zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencije rezistencije takva da je korištenje ceftazidima, barem za liječenje nekih vrsta infekcija, upitno.

Uobičajeno osjetljive vrste
Gram-pozitivni aerobi:
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gram-negativni aerobi:
<i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp</i> (ostali) <i>Providencia spp.</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Gram-negativni aerobi:
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^{†+} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp</i> (ostali) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i> <i>Morganella morganii</i>
Gram-pozitivni aerobi:

<i>Staphylococcus aureus</i> [£]
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> ^{££}
Gram-pozitivni anaerobi:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Gram-negativni anaerobi:
<i>Fusobacterium spp.</i>
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Gram-pozitivni aerobi:
Enterococci uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria spp</i>
Gram-pozitivni anaerobi:
<i>Clostridium difficile</i>
Gram-negativni anaerobi:
<i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
Ostali:
<i>Chlamydia spp</i>
<i>Mycoplasma spp</i>
<i>Legionella spp</i>
[£] Smatra se da <i>S. aureus</i> , koji je osjetljiv na meticilin, ima inherentnu slabu osjetljivost na ceftazidim. Svi sojevi <i>S. aureus</i> koji su rezistentni na meticilin, rezistentni su i na ceftazidim.
^{££} Može se očekivati da će <i>S. pneumoniae</i> , koji je srednje osjetljiv ili rezistentan na penicilin, iskazati u najmanju ruku smanjenu osjetljivost na ceftazidim.
⁺ Uočene su visoke stope rezistencije u jednom ili više područja/zemalja/regija EU.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primijenjen parenteralno, ceftazidim postiže visoke i produljene vrijednosti u serumu. Nakon intramuskularne primjene 500 mg i 1 g brzo se postižu vršne serumske razine od 18 odnosno 37 mg/litri. Pet minuta nakon intravenskog bolusa od 500 mg, 1 g ili 2 g, vršne serumske razine iznose 46 odnosno 87 mg/litri odnosno 170 mg/l. Kinetika ceftazidima je linearna nakon jednokratne doze u rasponu od 0,5 do 2 g, primijenjene intravenski ili intramuskularno.

Distribucija

Vežanje ceftazidima za serumske proteine je slabo, oko 10%. Koncentracije ceftazidima veće od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene postižu se u sljedećim tkivima: koštanom, srcu, žuči, sputumu, očnoj vodi, sinovijalnoj, pleuralnoj i peritonealnoj tekućini. Ceftazidim lako prolazi placentarnu barijeru, i izlučuje se u majčino mlijeko. Ceftazidim slabo prodire kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru i u odsutnosti upale se postižu niske razine u cerebrospinalnom likvoru. Terapijske koncentracije od 4 do 20 mg/litri ili veće se postižu kada postoji upala moždanih ovojnica.

Biotransformacija

Ceftazidim se ne metabolizira

Eliminacija

Nakon parenteralne primjene, razine u plazmi snižavaju se poluvremenom eliminacije od oko 2 sata

Ceftazidim izlučuje se u urinu nepromijenjen u aktivnom obliku putem glomerularne filtracije; približno 80 do 90% primijenjene doze se nađe u urinu tijekom 24 sata. Manje od 1% se izluči putem žuči, značajno ograničavajući količinu lijeka koja uđe u crijeva.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega smanjena je eliminacija ceftazidima te dozu treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blaga do umjerena disfunkcija jetre ne utječe na farmakokinetiku ceftazidima u osoba koje primaju dozu od 2 g intravenski svakih 8 sati tijekom 5 dana, pod uvjetom da je funkcija bubrega uredna (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Smanjeni klirens, zamijećen u starijih bolesnika, prvenstveno je posljedica s dobi povezanog smanjenja bubrežnog klirensa ceftazidima. Srednje poluvrijeme eliminacije iznosilo je 3,5 do 4 sata nakon jednokratne doze ili višekratnog doziranja po 2 g u iv. bolusu dvaput na dan tijekom 7 dana bolesnicima u dobi od 80 godina i starijima.

Pedijatrijska populacija

U nedonoščadi i novorođenčadi poluvijek ceftazidima je produžen za 4,5 do 7,5 sati nakon doza od 25 do 30 mg/kg. No, u dobi od 2 mjeseca i više, poluvijek je u rasponu onoga za odrasle.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, i reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja karcinogenosti ceftazidima nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev karbonat.

6.2 Inkompatibilnosti

Ceftazidim je manje stabilan u injekciji s natrijevim bikarbonatom nego s ostalim intravenskim tekućinama, pa nije preporučljivo takvo otapalo.

Ceftazidim se ne bi smio miješati s aminoglikozidima u istom sistemu za davanje, odnosno u istoj šprici.

Prijavljeni su slučajevi precipitacije kada je vankomicin dodan otopini s ceftazidimom. Preporučuje se isprati intravenske linije i sisteme za primjenu između davanja ta dva lijeka.

6.3 Rok valjanosti

2 (dvije) godine.

Pripremljenu otopinu treba koristiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja

Cefaz 500 mg i 1000 mg praška za otopinu za injekciju se nalazi u staklenoj bočici od 10 mL zatvorenoj bromobutilnim gumenim zatvaračem.

Kartonska kutija sadrži 5 bočica s praškom za otopinu za injekciju i uputom za primjenu.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Tijekom otapanja proizvoda oslobađa se ugljikov dioksid, te se stvara pozitivni tlak. Mali mjehurići ugljičnog dioksida u pripremljenoj otopini mogu se zanemariti.

Pripremiti neposredno pred upotrebu.

Priprema otopine:

Veličina bočice		Količina otapala koju je potrebno dodati (ml)	Približna koncentracija (mg/ml)
500 mg	Intramuskularno	1,5	260
500 mg	Intravenski	5,0	90
1 g	Intramuskularno	3,0	260
1 g	Intravenski bolus	10,0	90
1 g	Intravenska infuzija	50 ml*	20

***Napomena:** Dodavanje otopine za razrjeđivanje treba provesti u dva koraka.

Otapalo	Koncentracija
Voda za injekcije EP	70 mg/ml i 280 mg/ml
0,5% Lidokain u injekciji BP* (samo za i.m. primjenu)	260 mg/ml
1,0% Lidokain u injekciji BP* (samo za i.m. primjenu)	280 mg/ml
Bakteriostatska voda za injekcije USP	250 mg/ml
0,9% Natrijev klorid u injekciji BP	Do 250 mg/ml
5% Glukoza za intravensku infuziju BP	Do 40 mg/ml

***Ceftazidim otopljen s lidokainom se ne smije nikad koristiti:**

- Za intravensko davanje,
- u djece mlađe od 30 mjeseci,

- kod osoba koje su imale alergiju na lidokain,
- u bolesnika koji imaju srčani blok
- u bolesnika koji imaju tešku srčanu insuficijenciju

Preporučljivo je usvojiti sljedeću tehniku rekonstitucije.

1. Uvesti iglu šprice kroz čep bočice i injicirati preporučeni volumen otapala. Izvući iglu.
2. Protresti da se otopi: otpušta se ugljikov dioksid i za oko 1 do 2 minute će se dobiti bistra otopina.
3. Okrenuti bočicu. S klipom šprice potpuno utisnutim, uvesti iglu kroz čep bočice i navući čitav volumen otopine u špricu. Osigurati da je igla čitavo vrijeme navlačenja u otopini, a ne u praznom prostoru iznad. Navučena otopina može sadržavati male mjehuriće ugljičnog dioksida, što je zanemarivo.

Otopine se mogu davati direktno u venu ili u cijev sistema za infuziju kroz koji bolesnik prima parenteralno tekućinu, ako je to slučaj. Cefazidim je kompatibilan s većinom intravenskih tekućina koje su u upotrebi.

Sukladno načelima dobre farmaceutske prakse, poželjno je koristiti svježe pripravljenu otopinu.

Boja otopine varira od svijetlo žute do jantarne ovisno o koncentraciji, otapalu i uvjetima čuvanja.

Samo za jednokratnu uporabu.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.Zagreb
Ulica grada Vukovara 226 F
Zagreb, Hrvatska
tel. +385 1 63 11 920
fax. +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

CEFAZ 500 mg prašak za otopinu za injekciju: UP/I-530-09/10-01/228
CEFAZ 1000 mg prašak za otopinu za injekciju: UP/I-530-09/10-01/229

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

26. lipnja 2013./-

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

/-