

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cefaz 500 mg prašak za otopinu za injekciju
Cefaz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cefaz 500 mg prašak za otopinu za injekciju

1 bočica sadrži 500 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim pentahidrata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna bočica sadrži 25 mg natrija.

Cefaz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

1 bočica sadrži 1000 mg ceftazidima (u obliku ceftazidim pentahidrata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna bočica sadrži 50 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Cefaz 500 mg: prašak za otopinu za injekciju
Cefaz 1000 mg: prašak za otopinu za injekciju/infuziju

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.

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 dijelove 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.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza cefazidima ovisi o težini, mjestu i tipu infekcije, osjetljivosti uzročnika kao i o dobi, tjelesnoj težini i bubrežnoj funkciji bolesnika.

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	
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 intraabdominalne infekcije	
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 dijalizom u djece na CAPD	
Novorođenčad i 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

Imajući u vidu s dobi povezan smanjeni klirens ceftazidima u 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 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega – intermitentna infuzija

Odrasli i djeca ≥ 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 nemasnoj tjelesnoj masi (od engl. *lean body mass*).

Djeca < 40 kg

Klirens kreatinina	Približna vrijednost	Preporučena	Interval davanja (u
--------------------	----------------------	-------------	---------------------

(ml/min)**	serumskog kreatinina*, μmol/l (mg/dl)	pojedinačna doza u mg/kg tjelesne težine	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 oštećenom funkcijom bubrega – kontinuirana infuzija

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Klirens kreatinina (ml/min)	Približna vrijednost serumskog kreatinina μmol/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 pozorno kliničko praćenje sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Djeca < 40 kg

Sigurnost primjene i djelotvornost ceftazidima, primijenjenog putem kontinuirane infuzije, nije ispitivana u djece tjelesne težine < 40 kg s oštećenjem funkcije bubrega, stoga se savjetuje pozorno kliničko praćenje sigurnosti i djelotvornosti.

Ako se lijek primjenjuje putem kontinuirane infuzije, pri izračunu klirensa kreatinina treba uzeti u obzir tjelesnu površinu ili nemasnu tjelesnu masu (od engl. *lean body mass*).

Hemodijaliza

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

Nakon svake hemodijalize, treba ponoviti dozu održavanja ceftazidima, preporučenu u tablici 5 i 6 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 500 mg prašak za otopinu za injekciju se smije primjenjivati intravenskom injekcijom ili dubokom intramuskularnom injekcijom.

Cefaz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju 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 intermitentnom intravenskom injekcijom ili kontinuiranom intravenskom infuzijom. Intramuskularnu primjenu treba razmotriti samo ako intravenska primjena nije moguća ili je za bolesnika manje prikladna.

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar 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

Preosjetljivost

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 imao li je bolesnik do tada imao tešku reakciju preosjetljivosti na ceftazidim, na ostale cefalosporine, ili na bilo koji beta-laktamski antibiotik. Savjetuje se poseban oprez u 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.

Teške kožne nuspojave

Prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) s nepoznatom učestalošću povezane s liječenjem ceftazidimom koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (engl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (engl. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP). Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima te pomno pratiti pojavljuju li se kožne reakcije. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, odmah treba prekinuti primjenu ceftazidima i razmisliti o zamjenskom liječenju.

Ako se u bolesnika pojavila teška nuspojava kao što je SJS, TEN, DRESS ili AGEP kod primjene ceftazidima, liječenje ceftazidimom ne smije se kod tog bolesnika ni u kojem trenutku započeti ponovno.

Spektar djelovanja

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 laktamaza proširenog spektra (ESBL). Stoga pri odabiru ceftazidima za liječenje treba uzeti u obzir i prevalenciju mikroorganizama koji proizvode ESBL.

Pseudomembranozni kolitis

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.

Bubrežna funkcija

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).

Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

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

Interferencija s laboratorijskim testovima

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.

Cefaz sadrži natrij

Cefaz 500 mg prašak za otopinu za injekciju sadrži 25 mg natrija u jednoj bočici, što odgovara 1,25% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Cefaz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 50 mg natrija u jednoj bočici, što odgovara 2,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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 Plodnost, 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 sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju ceftazidima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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, makulopapulozni ili urtikarijalni osip, bol i / ili upale nakon intramuskularne primjene, te pozitivan Coombsov test.

Podaci iz velikih kliničkih studija 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 i učestalosti.

Učestalost pojavljivanja nuspojava definirana je kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa organskog sustava (MedDRA)	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralni soor)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija, Trombocitoza	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija		Agranulocitoza Limfocitoza Hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaksija (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Vrtoglavica		Neurološke sekvele ¹ Parestezije.
Krvožilni poremećaji	Flebitis ili tromboflebitis pri i.v. primjeni.			
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja	Dijareja i kolitis ² povezani s primjenom antibiotika (vidjeti		Loš okus u ustima

		dio 4.4) Bol u abdomenu Mučnina Povraćanje		
Poremećaji jetre i žuči	Prolazno povišenje jednoga ili više jetrenih enzima ³			Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Makulopapulozni osip ili urtikarija.	Svrbež		<i>Erythema multiforme</i> Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Angioedem DRESS ⁴ , akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Prolazan porast koncentracije ureje u krvi, dušika iz ureje u krvi i/ili serumskog kreatinina	Intersticijski nefritis Akutno bubrežno zatajenje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol i /ili upala nakon i.m. injekcije	Vrućica		
Pretrage	Pozitivan Coombsov test ⁵			

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 ceftazidima.

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

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

⁴Prijavljeni su rijetki slučajevi u kojima je DRESS sindrom (od engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*) bio povezan s primjenom ceftazidima.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

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; drugi beta-laktamski antimikrobici; cefalosporini III. generacije.

ATK oznaka: J01DD02

Mehanizam djelovanja

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

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
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus</i> spp. (ostali)
<i>Providencia</i> spp.
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>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella</i> spp. (ostali)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
Gram-pozitivni aerobi:
<i>Staphylococcus aureus</i> [†]
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> ^{††}
<i>Streptococcus</i> (grupa <i>Viridans</i>)
Gram-pozitivni anaerobi:
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gram-negativni anaerobi:
<i>Fusobacterium</i> spp.
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Gram-pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus</i> spp. uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria</i> spp.
Gram-pozitivni anaerobi:
<i>Clostridium difficile</i>
Gram-negativni anaerobi:
<i>Bacteroides</i> spp. (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
Ostali:
<i>Chlamydia</i> spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

[‡] Smatra se da *S. aureus*, koji je osjetljiv na meticilin, ima inherentnu slabu osjetljivost na ceftazidim. Svi sojevi *S. aureus* koji su rezistentni na meticilin, rezistentni su i na ceftazidim.

^{‡‡} Može se očekivati da će *S. pneumoniae*, 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

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

Vezanje ceftazidima na serumske proteine je slabo, oko 10%. Koncentracije ceftazidima veće od minimalnih inhibitornih razina za uobičajene patogene postižu se u sljedećim tkivima: koštanoj, srcu, žuči, sputumu, očnoj vodici, 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 postižu se 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% izluči se putem žuči.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom 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 i.v. 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 kancerogenosti 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. Stoga se isti ne preporučuje kao 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 godine.

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost za vrijeme uporabe dokazana je za razdoblje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u pravilu ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2–8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cefaz 500 mg prašak za otopinu za injekciju se nalazi u staklenoj bočici od 10 ml zatvorenoj bromobutilnim gumenim zatvaračem.

Kartonska kutija sadrži 5 ili 10 bočica s praškom za otopinu za injekciju i uputom za primjenu.

Cefaz 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju se nalazi u staklenoj bočici od 10 ml zatvorenoj bromobutilnim gumenim zatvaračem.

Kartonska kutija sadrži 5 ili 10 bočica s praškom za otopinu za injekciju i uputom za primjenu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Pripremiti neposredno prije upotrebe.

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

Intramuskularna primjena (Cefaz 500 mg i Cefaz 1000 mg)

Za intramuskularnu primjenu ceftazidim se može otopiti s 0,5% ili 1% otopinom lidokainklorida.

Intravenska primjena (Cefaz 500 mg i Cefaz 1000 mg)

Priprema otopine za intravensku bolus injekciju (Cefaz 500 mg i Cefaz 1000 mg)

1. Uvesti iglu šprice kroz čep bočice i injicirati preporučeni volumen otapala. Vakuum može pomoći u ulasku otapala.
2. Izvući iglu.
3. Protresti da se otopi: otpušta se ugljikov dioksid i za oko 1 do 2 minute će se dobiti bistra otopina.
4. Okrenuti bočicu. S klipom šprice potpuno utisnutim, uvesti iglu kroz čep bočice i navući čitav volumen otopine u špicu (tlak u bočici može pomoći u navlačenju). 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.

Ovakvo pripremljene otopine se mogu davati izravno 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.

Priprema otopina za intravensku infuziju (Cefaz 1000 mg)

Pripremite otopinu koristeći 50 ml kompatibilnog otapala koje se dodaje u DVA koraka:

1. Uvesti iglu šprice kroz čep bočice i ubrizgati 10 ml otapala.
2. Izvucite iglu i protresite bočicu dok se ne dobije bistra otopina.
3. Nemojte uvesti iglu za odzračivanje dok se lijek ne otopi. Uvedite iglu za odzračivanje kako bi se smanjio tlak.
4. Prenesite rekonstituiranu otopinu u spremnik za završnu primjenu (npr. male vrećice ili set bireta) što čini ukupni volumen od najmanje 50 ml i primjenjuje se kao intravenska infuzija u trajanju od 15 do 30 minuta.

Napomena: Da bi se sačuvala sterilnost proizvoda, igla kojom se otpušta nastali plin ne smije se umetnuti kroz zatvarač bočice prije nego što se tekućina otopila.

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

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

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.Zagreb
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJEVI ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CEFAZ 500 mg prašak za otopinu za injekciju: HR-H-257035821

CEFAZ 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-888920395

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. studenoga 2024.