

## 1. NAZIV LIJEKA

Ceftazidim Swyssi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 g ceftazidima (u obliku pentahidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 51,2 mg (2,23 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Bijeli ili svijetložuti prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ceftazidim Swyssi je indiciran za liječenje dolje navedenih infekcija u odraslih i djece uključujući novorođenčad (od rođenja):

- Nozokomijalna upala pluća
- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze
- Bakterijski meningitis
- Kronični supurativni otitis media
- Maligni vanjski otitis
- 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 peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Liječenje 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 neutropeničnih bolesnika s vrućicom za koju se sumnja da je posljedica bakterijske infekcije.

Ceftazidim se može koristiti u perioperativnoj profilaksi infekcija mokraćnog sustava u bolesnika koji se podvrgavaju transuretralnoj resekciji prostate (TURP).

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

Ceftazidim treba primjenjivati zajedno s drugim antibakterijskim lijekovima kad god mogući raspon uzročnih bakterija ne spada u njegov spektar djelovanja.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj uporabi antibakterijskih lijekova.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Tablica 1: Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg

| Povremena primjena                                                    |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcija                                                             | Doza koju treba primijeniti                                                                     |
| Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze                       | 100 do 150 mg/kg/dan svakih 8 h, najviše 9 g dnevno <sup>1</sup>                                |
| Febrilna neutropenija                                                 | 2 g svakih 8 h                                                                                  |
| Nozokomijalna upala pluća                                             |                                                                                                 |
| Bakterijski meningitis                                                |                                                                                                 |
| Bakteriemija*                                                         |                                                                                                 |
| 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-u                 |                                                                                                 |
| Komplicirane infekcije mokraćnog sustava                              | 1-2 g svakih 8 ili 12 sati                                                                      |
| Perioperativna profilaksa za transuretralnu resekciju prostate (TURP) | 1 g pri uvođenju u anesteziju, a druga doza pri uklanjanju katetera                             |
| Kronični supurativni otitis media                                     | 1 g do 2 g svakih 8 h                                                                           |
| Maligni vanjski otitis                                                |                                                                                                 |
| Kontinuirana infuzija                                                 |                                                                                                 |
| Infekcija                                                             | Doza koju treba primijeniti                                                                     |
| Febrilna neutropenija                                                 | Udarna doza od 2 g nakon čega slijedi kontinuirana infuzija od 4 do 6 g svaka 24 h <sup>1</sup> |
| Nozokomijalna upala pluća                                             |                                                                                                 |
| Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi                        |                                                                                                 |
| Bakterijski meningitis                                                |                                                                                                 |
| Bakteriemija*                                                         |                                                                                                 |
| Infekcije kostiju i zglobova                                          |                                                                                                 |
| Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva                             |                                                                                                 |
| Komplicirane intraabdominalne infekcije                               |                                                                                                 |
| Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u                 |                                                                                                 |

<sup>1</sup>U odraslih s normalnom bubrežnom funkcijom korišteno je 9 g/dan bez nuspojava.

\*Kada je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od infekcija navedenih u dijelu 4.1.

Tablica 2: Djeca < 40 kg

| Dojenčad i mala djeca >2 mjeseca i djeca <40 kg | Infekcija                                | Standardna doza         |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Povremena primjena</i>                       |                                          |                         |
|                                                 | Komplicirane infekcije mokraćnog sustava | 100-150 mg/kg/dan u tri |

|                                     |                                                       |                                                                                                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Kronični supurativni otitis media                     | podijeljene doze, najviše 6 g/dan                                                                          |
|                                     | Maligni vanjski otitis                                |                                                                                                            |
|                                     | Neutropenična djeca                                   | 150 mg/kg/dan u tri podijeljene doze, maksimalno 6 g/dan                                                   |
|                                     | Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi        |                                                                                                            |
|                                     | Bakterijski meningitis                                |                                                                                                            |
|                                     | Bakteriemija*                                         |                                                                                                            |
|                                     | Infekcije kostiju i zglobova                          | 100 – 150 mg/kg/dan u tri podijeljene doze, maksimalno 6 g/dan                                             |
|                                     | Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva             |                                                                                                            |
|                                     | Komplicirane intraabdominalne infekcije               |                                                                                                            |
|                                     | Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika na CAPD-u |                                                                                                            |
| Kontinuirana infuzija               |                                                       |                                                                                                            |
|                                     | Febrilna neutropenija                                 | Udarna doza od 60-100 mg/kg nakon čega slijedi kontinuirana infuzija 100-200 mg/kg/dan, maksimalno 6 g/dan |
|                                     | Nozokomijalna upala pluća                             |                                                                                                            |
|                                     | Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi        |                                                                                                            |
|                                     | Bakterijski meningitis                                |                                                                                                            |
|                                     | Bakteriemija*                                         |                                                                                                            |
|                                     | Infekcije kostiju i zglobova                          |                                                                                                            |
|                                     | Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva             |                                                                                                            |
|                                     | Komplicirane intraabdominalne infekcije               |                                                                                                            |
|                                     | Peritonitis povezan s dijalizom u bolesnika s CAPD-om |                                                                                                            |
| Novorođenčad i dojenčad ≤ 2 mjeseca | Infekcija                                             | Uobičajena doza                                                                                            |
| Povremena primjena                  |                                                       |                                                                                                            |
|                                     | Većina infekcija                                      | 25-60 mg/kg/dan u dvije podijeljene doze <sup>1</sup>                                                      |

<sup>1</sup>U novorođenčadi i dojenčadi ≤ 2 mjeseca, poluživot ceftazidima u serumu može biti tri do četiri puta duži nego u odraslih.

\*Kada je povezana ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od infekcija navedenih u dijelu 4.1.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Ceftazidim Swyssi primijenjenog kao kontinuirana infuzija u novorođenčadi i dojenčadi ≤ 2 mjeseca nije ustanovljena.

#### *Starije osobe*

S obzirom povezan s dobi na smanjeni klirens ceftazidima u starijih bolesnika, dnevna doza ne bi smjela normalno prelaziti 3 g u osoba starijih od 80 godina.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze u slučaju blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetrene. Nema podataka o ispitivanju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (također vidjeti dio 5.2). Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ceftazidim se izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Stoga, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba smanjiti (vidjeti također dio 4.4).

Treba dati početnu udarnu dozu od 1 g. Doze održavanja trebale bi se temeljiti na klirensu kreatinina:

**Tablica 3: Preporučene doze održavanja za Ceftazidim Swyssi kod oštećene funkcije bubrega – intermitentna infuzija**

#### *Odrasli i djeca $\geq 40$ kg*

| Klirens kreatinina<br>ml/min | Približni kreatinin u<br>serumu<br>mikromol/l (mg/dl) | Preporučena jedinična doza<br>Ceftazidima Swyssi<br>(g) | Učestalost<br>doziranja<br>(u satima) |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 50-31                        | 150-200<br>(1,7-2,3)                                  | 1                                                       | 12                                    |
| 30-16                        | 200-350<br>(2,3-4,0)                                  | 1                                                       | 24                                    |
| 15-6                         | 350-500<br>(4,0-5,6)                                  | 0,5                                                     | 24                                    |
| <5                           | >500<br>(>5,6)                                        | 0,5                                                     | 48                                    |

U bolesnika s teškim infekcijama jediničnu dozu treba povećati za 50% ili povećati učestalost doziranja. U djece klirens kreatinina treba prilagoditi površini tijela ili tjelesnoj masi bez masnog tkiva.

#### *Djeca < 40 kg*

| Klirens kreatinina<br>(ml/min)** | Prosječna vrijednost<br>kreatinina u serumu*<br>mikromol/l (mg/dl) | Preporučena jedinična doza<br>mg/kg tjelesne težine | Učestalost<br>doziranja<br>(u satima) |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 50-31                            | 150-200<br>(1,7-2,3)                                               | 25                                                  | 12                                    |
| 30-16                            | 200-350<br>(2,3-4,0)                                               | 25                                                  | 24                                    |
| 15-6                             | 350-500<br>(4,0-5,6)                                               | 12,5                                                | 24                                    |
| <5                               | >500<br>(>5,6)                                                     | 12,5                                                | 48                                    |

\* Vrijednosti kreatinina u serumu su smjernice koje ne moraju ukazivati na točno isti stupanj smanjenja za sve bolesnike s oslabljenom funkcijom bubrega.

\*\* Procijenjeno na temelju površine tijela ili izmjereno.

Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

Tablica 4: Preporučene doze održavanja za Cefprozid Swyssi kod oštećene funkcije bubrega – kontinuirana infuzija

*Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg*

| Klirens kreatinina (ml/min) | Prosječna vrijednost kreatinina u serumu<br>mikromol/l (mg/dl) | Učestalost doziranja (u satima)                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 50-31                       | 150-200<br>(1,7-2,3)                                           | Udarna doza od 2 g nakon čega slijedi 1 g do 3 g/24 sata |
| 30-16                       | 200-350<br>(2,3-4,0)                                           | Udarna doza od 2 g nakon čega slijedi 1 g/24 sata        |
| $\leq 15$                   | > 350<br>(>4,0)                                                | Nije ocijenjeno                                          |

Savjetuje se oprez pri odabiru doze. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

*Djeca < 40 kg*

Sigurnost i djelotvornost Cefprozida Swyssi primijenjenog kao kontinuirana infuzija u djece s oštećenjem bubrega < 40 kg nije utvrđena. Savjetuje se pažljivo kliničko praćenje radi sigurnosti i učinkovitosti.

Ako se kontinuirana infuzija koristi u djece s oštećenom funkcijom bubrega, klirens kreatinina treba prilagoditi površini tijela ili tjelesnoj masi bez masnog tkiva.

#### Hemodijaliza

Poluživot u serumu tijekom hemodijalize kreće se od 3 do 5 sati.

Nakon svakog perioda hemodijalize treba ponoviti dozu održavanja cefprozida preporučenu u tablicama 5 i 6.

#### Peritonealna dijaliza

Cefprozid se može koristiti u peritonealnoj dijalizi i kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Osim intravenske primjene, cefprozid se može uključiti u tekućinu za dijalizu (obično 125 do 250 mg na 2 litre otopine za dijalizu).

Za bolesnike sa zatajenjem bubrega na kontinuiranoj arterio-venskoj hemodijalizi ili hemofiltraciji visokog protoka u jedinicama intenzivne skrbi: 1 g dnevno bilo kao pojedinačna doza ili u podijeljenim dozama. Za hemofiltraciju niskog protoka, slijedite dozu preporučenu za oštećenje funkcije bubrega.

Za pacijente na vensko-venskoj hemofiltraciji i vensko-venskoj hemodijalizi, slijedite preporuke za doziranje u tablicama 5 i 6 u nastavku.

Tablica 5: Smjernice za doziranje kod kontinuirane vensko-venske hemofiltracije

| Rezidualna bubrežna funkcija (klirens kreatinina ml/min) | Doza održavanja (mg) za brzinu 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 |

<sup>1</sup>Doza održavanja koja se primjenjuje svakih 12 h.

Tablica 6: Smjernice za doziranje kod kontinuirane vensko-venske hemodijalize

| Rezidualna<br>bubrežna funkcija<br>(klirens<br>kreatinina u<br>ml/min) | Doza održavanja (mg) za dijalizat pri brzini protoka <sup>1</sup> : |     |      |                                  |     |      |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----|------|----------------------------------|-----|------|
|                                                                        | 1,0 litra/h                                                         |     |      | 2,0 litra/h                      |     |      |
|                                                                        | Brzina ultrafiltracije (litra/h)                                    |     |      | Brzina ultrafiltracije (litra/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 |
| <sup>1</sup> Doza održavanja koja se primjenjuje svakih 12 h.          |                                                                     |     |      |                                  |     |      |

#### Način primjene

Doza ovisi o ozbiljnosti, bakteriosenzitivnosti (antibiogramu), mjestu i vrsti infekcije te o dobi i bubrežnoj funkciji bolesnika.

Ceftazidim 1 g treba primijeniti intravenskom injekcijom ili infuzijom ili dubokom intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta intramuskularne injekcije su gornji vanjski kvadrant mišića *gluteus maximus* ili lateralni dio bedra. Otopine ceftazidima mogu se davati izravno u venu ili putem seta za davanje ako bolesnik prima parenteralne tekućine. Standardni preporučeni način primjene je intravenska intermitentna injekcija ili intravenska kontinuirana infuzija. Intramuskularnu primjenu treba razmotriti samo kada intravenski put nije moguć ili je manje prikladan za bolesnika.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na ceftazidim, bilo koji drugi cefalosporin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Povijest teške preosjetljivosti (npr. anafilaktičke reakcije) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibakterijskih lijekova (penicilini, monobaktami i karbapenemi).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Preosjetljivost

Kao i kod svih beta-laktamskih antibakterijskih lijekova, prijavljene su ozbiljne i povremeno smrtonosne reakcije preosjetljivosti. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti, liječenje ceftazidimom mora se odmah prekinuti i moraju se poduzeti odgovarajuće hitne mjere.

Prije početka liječenja potrebno je utvrditi ima li bolesnik u anamnezi teške reakcije preosjetljivosti na ceftazidim, druge cefalosporine ili bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih lijekova. Potreban je oprez ako se ceftazidim daje bolesnicima s poviješću lakše preosjetljivosti na druge beta-laktamske lijekove.

##### Spektar djelovanja

Ceftazidim ima ograničeni spektar antibakterijskog djelovanja. Nije prikladan za upotrebu kao pojedinačno sredstvo (monoterapija) za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako je patogen već dokumentiran i poznato da je osjetljiv ili ako postoji vrlo jaka sumnja da bi najvjerojatniji patogen(i) bio prikladan za liječenje ceftazidimom. To se posebno odnosi na liječenje bolesnika s bakterijemijom

i liječenje bakterijskog meningitisa, infekcija kože i mekih tkiva te infekcija kostiju i zglobova. Osim toga, ceftazidim je osjetljiv na hidrolizu pomoću nekoliko beta-laktamaza proširenog spektra (ESBL). Stoga pri odabiru ceftazidima za liječenje treba uzeti u obzir informacije o prevalenciji organizama koji proizvode ESBL.

#### Pseudomembranozni kolitis

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s antibakterijskim lijekovima prijavljeni su s gotovo svim antibakterijskim lijekovima, uključujući ceftazidim, a mogu varirati u težini od blagih do opasnih po život. Stoga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji imaju dijareju tijekom ili nakon primjene ceftazidima (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti prekid terapije ceftazidimom i primjenu specifične terapije za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Funkcija bubrega

Istodobno liječenje visokim dozama cefalosporina i nefrotoksičnih lijekova kao što su aminoglikozidi ili snažni diuretici (npr. furosemid) može nepovoljno utjecati na funkciju bubrega. Ceftazidim se eliminira putem bubrega, stoga dozu treba smanjiti prema stupnju oštećenja bubrega. Bolesnike s oštećenjem bubrega treba pomno pratiti kako zbog sigurnosti tako i zbog učinkovitosti. Neurološke posljedice su povremeno prijavljivane u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega kada doza nije smanjena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Prekomjerni rast neosjetljivih organizama

Dugotrajna primjena može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama (npr. enterokoka, gljivica) što može zahtijevati prekid liječenja ili druge odgovarajuće mjere. Neophodna je ponovljena procjena stanja pacijenta.

#### Interakcije s testiranjima i laboratorijskim pretragama

Ceftazidim ne interferira s testovima glikozurije koji se temelje na enzimima, ali se može pojaviti blaga interferencija (lažno pozitivna) s metodama redukcije bakra (Benedictov, Fehlingov test, Clinitest).

Ceftazidim ne utječe na alkalni pikratni test za kreatinin.

Pozitivni rezultat Coombsova testa povezan s primjenom ceftazidima u oko 5% bolesnika može interferirati s križnom probom krvi.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 51,2 mg (2,23 mmol) natrija po bočici od 1 g, što odgovara 2,55% 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 probenecidom i furosemidom.

Istodobna primjena visokih doza nefrotoksičnih lijekova može nepovoljno utjecati na funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Kloramfenikol je *in vitro* antagonist ceftazidima i drugih cefalosporina. Klinička važnost ovog nalaza nije poznata, ali ako se predlaže istodobna primjena ceftazidima i kloramfenikola, treba razmotriti mogućnost antagonizma.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća:

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

Ceftazidim Swyssi treba propisivati trudnicama samo ako je korist veća od rizika.

#### Dojenje

Ceftazidim se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, ali pri terapijskim dozama ceftazidima ne očekuju se nikakvi učinci na dojenče. Ceftazidim se može koristiti tijekom dojenja.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, mogu se pojaviti nuspojave (npr. omaglica), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

Najčešće nuspojave su eozinfilija, trombocitoza, flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primjene, dijareja, prolazno povećanje razine jetrenih enzima, makulopapularni ili urtikarijalni osip, bol i/ili upala nakon intramuskularne injekcije i pozitivan Coombov test.

Podaci iz sponzoriranih i nesponzoriranih kliničkih ispitivanja korišteni su za određivanje učestalosti čestih i manje čestih nuspojava. Učestalosti pripisane svim ostalim nuspojavama uglavnom su određene pomoću podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet i odnose se na stopu prijavljivanja, a ne na stvarnu učestalost. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti. Za klasifikaciju učestalosti korištena su sljedeća smjernice:

Vrlo često  $\geq 1/10$

Često  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Manje često  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$

Rijetko  $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$

Vrlo rijetko  $<1/10\ 000$

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

| <u>Klasifikacija organskih sustava</u>   | <u>Često</u>                 | <u>Manje često</u>                                       | <u>Vrlo rijetko</u> | <u>Nepoznato</u>                                                          |
|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <u>Infekcije i infestacije</u>           |                              | Kandidijaza (uključujući vaginitis i oralnu kandidijazu) |                     |                                                                           |
| <u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u> | Eozinofilija<br>Trombocitoza | Neutropenija<br>Leukopenija<br>Trombocitopenija          |                     | Agranulocitoza<br>Hemolitička anemija<br>Limfocitoza                      |
| <u>Poremećaji imunološkog sustava</u>    |                              |                                                          |                     | Anafilaksa (uključujući bronhospazam i/ili hipotenziju) (vidjeti dio 4.4) |
| <u>Poremećaji živčanog sustava</u>       |                              | Glavobolja<br>Omaglica                                   |                     | Neurološke posljedice <sup>1</sup><br>Parestezija                         |

H A L M E D

04 - 02 - 2025

O D O B R E N O

|                                                      |                                                                        |                                                                                                                                                |                                                     |                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Krvožilni poremećaji</u>                          | Flebitis ili tromboflebitis kod intravenske primjene                   |                                                                                                                                                |                                                     |                                                                                                                                                                                     |
| <u>Poremećaji probavnog sustava</u>                  | Dijareja                                                               | Dijareja i kolitis <sup>2</sup> povezani s primjenom antibakterijskih lijekova (vidjeti dio 4.4)<br>Bolovi u abdomenu<br>Mučnina<br>Povraćanje |                                                     | Neugodan okus                                                                                                                                                                       |
| <u>Poremećaji jetre i žuči</u>                       | Prolazna povećanja razina jednog ili više jetrenih enzima <sup>3</sup> |                                                                                                                                                |                                                     | Žutica                                                                                                                                                                              |
| <u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>             | Makulopapulozni ili urtikarijalni osip                                 | Svrbež                                                                                                                                         |                                                     | Toksična epidermalna nekroliza<br>Stevens-Johnsonov sindrom<br>Multiformni eritem<br>Angioedem<br>Reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>4</sup> |
| <u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>        |                                                                        | Prolazna povećanje razine ureje u krvi, urea dušika u krvi i/ili kreatinina u serumu                                                           | Intersticijski nefritis<br>Akutno zatajenje bubrega |                                                                                                                                                                                     |
| <u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u> | Bol i/ili upala nakon intramuskularne injekcije                        | Vrućica                                                                                                                                        |                                                     |                                                                                                                                                                                     |
| <u>Pretrage</u>                                      | Pozitivan Coombov test <sup>5</sup>                                    |                                                                                                                                                |                                                     |                                                                                                                                                                                     |

<sup>1</sup>Zabilježene su neurološke posljedice uključujući tremor, mioklonus, konvulzije, encefalopatiju i komu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih doza lijeka Ceftazidim Swyssi nije odgovarajuće smanjena.

<sup>2</sup>Dijareja i kolitis mogu biti povezani s *Clostridioides difficile* i mogu se manifestirati kao pseudomembranozni kolitis.

<sup>3</sup>ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, alkalna fosfataza.

<sup>4</sup>Bilo je rijetkih prijava u kojima je DRESS bio povezan sa primjenom ceftazidima.

<sup>5</sup>Pozitivan Coombov test javlja se u oko 5% bolesnika i može interferirati s križnom probom 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave: navedenog u Dodatku V.

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>H A L M E D</b></p> <p>04 - 02 - 2025</p> <p><b>ODOBRENO</b></p> |
|------------------------------------------------------------------------|

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do neuroloških posljedica uključujući encefalopatiju, konvulzije i komu. Simptomi predoziranja mogu se pojaviti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ako se doza ne smanji na odgovarajući način (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu.  
Cefalosporini treće generacije, ATK oznaka: J01DD02

#### Mehanizam djelovanja

Ceftazidim inhibira sintezu bakterijske stanične stijenke nakon vezanja na proteine koji vežu penicilin (PBP). To rezultira prekidom biosinteze stanične stijenke (peptidoglikana), što dovodi do lize i smrti bakterijske stanice.

#### Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Pokazalo se da je za cefalosporine najvažniji farmakokinetičko-farmakodinamički indeks koji korelira s *in vivo* učinkovitošću zapravo postotak intervala doziranja u kojem nevezana koncentracija ostaje iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ceftazidima za pojedinačne ciljane vrste (tj. %T> MIC).

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencijabakterija na ceftazidim može biti posljedica jednog ili više sljedećih mehanizama:

- hidroliza pod utjecajem beta-laktamaza. Ceftazidim se može učinkovito hidrolizirati pod utjecajem beta-laktamaza proširenog spektra (ESBL), uključujući SHV obitelj ESBL i AmpC enzima koji se mogu inducirati ili stabilno derepresirati u određenim aerobnim vrstama Gram-negativnih bakterija
- smanjeni afinitet proteina koji vežu penicilin za ceftazidim
- nepropusnost vanjske membrane, koja ograničava pristup ceftazidima proteinima koji vežu penicilin u Gram-negativnim organizmima
- bakterijska efluks pumpa.

#### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti za minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) koje je utvrdilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za ceftazidim mogu se vidjeti na sljedećoj web stranici: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Mikrobiološka osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, a lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, preporučljivo je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna iskoristivost ceftazidima u barem nekim vrstama infekcija.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Standardno osjetljive vrste</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Gram-pozitivni aerobi:</u><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Gram-negativni aerobi:</u><br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella multocida</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus spp</i> (ostalo)<br><i>Providencia spp.</i>                                                                                                            |
| <b>Vrste za koje stečena rezistencija može biti problem</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Gram-negativni aerobi:</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup><br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Klebsiella spp</i> (ostalo)<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia spp</i><br><i>Morganella morganii</i> |
| <u>Gram-pozitivni aerobi:</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup><br><i>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup><br><i>Viridans group streptococcus</i>                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Gram-pozitivni anaerobi:</u><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Peptostreptococcus spp.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Gram-negativni anaerobi</u><br><i>Fusobacterium spp.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inherentno rezistentni organizmi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Gram-pozitivni aerobi:</u><br><i>Enterococcus spp</i> uključujući <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria spp</i>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Gram-pozitivni anaerobi:</u><br><i>Clostridioides difficile</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Gram-negativni anaerobi</u><br><i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su otporni).                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Drugi:</u><br><i>Chlamydia spp</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

*Mycoplasma spp*

*Legionella spp*

<sup>†</sup>Smatra se da *S.aureus* koji je osjetljiv na meticilin ima inherentnu nisku osjetljivost na ceftazidim. Svi *S. aureus* otporni na meticilin su otporni na ceftazidim.

<sup>††</sup>*S.pneumoniae* koji pokazuje srednju osjetljivost ili je rezistentan na penicilin mogao bi imati i smanjenu osjetljivost na ceftazidim.

<sup>+</sup>Visoke stope otpornosti zabilježene su u jednom ili više područja/zemalja/regija unutar EU.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene 500 mg i 1 g ceftazidima, vršne razine u plazmi od 18 odnosno 37 mg/l postižu se brzo. Pet minuta nakon intravenske bolus injekcije od 500 mg, 1 g ili 2 g, razine u plazmi su 46, 87 odnosno 170 mg/l. Kinetika ceftazidima je linearna unutar raspona pojedinačne doze od 0,5 do 2 g nakon intravenske ili intramuskularne primjene.

### Distribucija

Vezanje ceftazidima za proteine u serumu je nisko i iznosi oko 10%. Koncentracije veće od MIC-a za uobičajene patogene mogu se postići u tkivima kao što su kosti, srce, žuč, sputum, očna vodica, sinovijalna, pleuralna i peritonealna tekućina. Ceftazidim lako prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko. Prodor kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru je slab, što rezultira niskim razinama ceftazidima u cerebrospinalnom likvoru u odsutnosti upale. Međutim, koncentracije od 4 do 20 mg/l ili više postižu se u likvoru kada su moždane ovojnice upaljene.

### Biotransformacija

Ceftazidim se ne metabolizira.

### Eliminacija

Nakon parenteralne primjene razine u plazmi smanjuju se s poluvijekom od oko 2 sata. Ceftazidim se izlučuje nepromijenjen u mokraću glomerularnom filtracijom; približno 80 do 90% doze se izluči u mokraći unutar 24 sata. Manje od 1% izlučuje se putem žuči.

### Posebne populacije bolesnika

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Eliminacija ceftazidima je smanjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega pa dozu treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Prisutnost blage do umjerene jetrene disfunkcije nije imalo utjecaja na farmakokinetiku ceftazidima u osoba kojima je primijenjeno 2 g intravenski svakih 8 sati tijekom 5 dana, pod uvjetom da funkcija bubrega nije bila oštećena (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe*

Smanjeni klirens primijećen u starijih bolesnika prvenstveno je bio posljedica smanjenja bubrežnog klirensa ceftazidima povezanog s dobi. Prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je u rasponu od 3,5 do 4 sata nakon jednokratne ili 7-dnevne ponovljene doze od 2 g i.v. bolusne injekcije 2x dnevno u starijih bolesnika od 80 ili više godina.

H A L M E D

04 - 02 - 2025

O D O B R E N O

### *Pedijatrijska populacija*

Poluvrijeme eliminacije ceftazidima produljeno je u nedonoščadi i terminske novorođenčadi za 4,5 do 7,5 sati nakon doza od 25 do 30 mg/kg. Međutim, do dobi od 2 mjeseca poluživot je unutar raspona za odrasle.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ceftazidima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Natrijev karbonat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ceftazidim Swyssi i aminoglikozidi ne smiju se miješati u istoj opremi za primjenu ili štrcaljki. Zabilježeno je taloženje kod dodavanja vankomicina u otopinu ceftazidima. Stoga bi bilo dobro isprati opremu za primjenu i intravenske linije između primjene ova dva lijeka.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorene bočice: 3 godine

Nakon rekonstitucije i/ili razrjeđivanja

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni rekonstituiranih/razrijeđenih otopina tijekom 4 sata na 25°C ili 6 sati na 2-8°C u hladnjaku.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja pripremljene otopine prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od gore navedenog vremena za kemijsku i fizikalnu stabilnost pripremljene otopine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ceftazidim Swyssi 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju pakiran je u prozirne staklene bočice od 15 ml, tip III (ref. Ph. Eur. 3.2.1), zatvorene čepom od bromobutilne gume - tip I i aluminijskom kapicom.

Pakiranja od 1, 5, 10, 25, 50, 60 ili 100 bočica s uputom o lijeku i uputama za uporabu stavljaju se u kartonsku kutiju za ceftazidim 1 g prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Sve veličine bočica lijeka Ceftazidim Swyssi isporučuju se pod sniženim tlakom. Kako se lijek otapa, ugljični dioksid se oslobađa i razvija se pozitivan tlak. Mali mjehurići ugljičnog dioksida u pripremljenoj otopini mogu se zanemariti.

### Upute za rekonstituciju

Vidjeti tablice 7 i 8 za volumene koje treba dodati i koncentracije otopine, što može biti korisno kada su potrebne djelomične doze.

Tablica 7: Prašak za otopinu za injekciju

| Veličina bočice |                   | Količina otapala koju treba dodati (ml) | Otapalo                                                              | Približna koncentracija (mg/ml) |
|-----------------|-------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1 g             |                   |                                         |                                                                      |                                 |
|                 | Intramuskularno   | 3 ml                                    | 0,5 %-tna otopina lidokainklorida;<br>1%-tna otopina lidokainklorida | 260                             |
|                 | Intravenski bolus | 10 ml                                   | Voda za injekcije                                                    | 90                              |

Napomena:

- Dobiveni volumen otopine ceftazidima u mediju za rekonstituciju povećan je zbog faktora istiskivanja lijeka što rezultira navedenim koncentracijama u mg/ml prikazanim u gornjoj tablici.

Tablica 8: Prašak za otopinu za infuziju

| Veličina bočice |                      | Količina otapala koju treba dodati (ml) | Otapalo                                                                                                                       | Približna koncentracija (mg/ml) |
|-----------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1 g             |                      |                                         |                                                                                                                               |                                 |
|                 | Intravenska infuzija | 50 ml*                                  | 0,9% NaCl;<br>5% glukoza;<br>10% glukoza;<br>0,45% NaCl + 5% glukoza;<br>0,9% NaCl + 5% glukoza;<br>Otopina Ringerova laktata | 20                              |

\* Dodavanje treba biti u dvije faze.

Napomena:

- Dobiveni volumen otopine ceftazidima u mediju za rekonstituciju povećan je zbog faktora istiskivanja lijeka što rezultira navedenim koncentracijama u mg/ml prikazanim u gornjoj tablici.

Boja rekonstituirane otopine je svijetložuta do jantarna, ovisno o koncentraciji. Koncentriranije otopine su tamnije obojene.

Ceftazidim u koncentracijama između 5 mg/ml i 40 mg/ml je kompatibilan sa:

- otopinom natrijeog -klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju
- otopinom Ringerova laktata
- 5%-tnom glukozom
- 045%-tnim natrijevim kloridom i 5%-tnom glukozom
- 0,9% -tnim natrijevim kloridom i 5% -tnom glukozom
- 10%-tnom glukozom

Ceftazidim u koncentracijama navedenim u tablici 7 može se pripremiti za intramuskularnu primjenu s injekcijom lidokainklorida u koncentraciji od 0,5% ili 1%

#### Priprema otopine za bolus injekciju

1. Umetnite iglu štrcaljke kroz zatvarač bočice i ubrizgajte preporučeni volumen otapala. Vakuum može pomoći pri uvlačenju otapala. Uklonite iglu štrcaljke.
2. Protresite da se sadržaj otopi: ugljikov dioksid se oslobađa i bistra otopina će se dobiti za oko 1 do 2 minute.
3. Okrenite bočicu naopako. Dok je klip štrcaljke potpuno pritisnut, uvucite iglu kroz zatvarač bočice i izvucite cjelokupni volumen otopine u štrcaljku (pritisak u bočici može pomoći pri navlačenju). Pazite da igla ostane unutar otopine i da ne uđe u gornji prostor. Izvučena otopina može sadržavati male mjehuriće ugljikova dioksida; oni se mogu zanemariti.

Ove se otopine mogu dati izravno u venu ili unijeti u cjevčicu seta za davanje ako pacijent prima parenteralne tekućine. Ceftazidim je kompatibilan s gore navedenim intravenskim tekućinama.

#### Priprema otopina za i.v. infuziju iz injekcije ceftazidima u standardnoj bočici (mini-vrećica ili prilagođeni set za infuziju Burette):

Pripremite koristeći ukupno 50 ml kompatibilnih otapala (gore navedenih), dodanih u DVIJE faze kao što je dolje navedeno.

1. Uvedite iglu štrcaljke kroz zatvarač bočice i ubrizgajte 10 ml otapala.
2. Izvucite iglu i protresite bočicu kako biste dobili bistru otopinu.
3. Nemojte umetati iglu za oslobađanje plina dok se lijek ne otopi. Umetnite iglu za oslobađanje plina kroz zatvarač bočice kako biste smanjili unutarnji tlak.
4. Premjestite rekonstituiranu otopinu u otopinu za završnu primjenu (npr. mini-vrećicu ili burette set za infuziju) do ukupnog volumena od najmanje 50 ml i primijenite intravenskom infuzijom tijekom 15 do 30 min.

Napomena: Kako bi se očuvala sterilnost lijeka, važno je da se igla za oslobađanje plina ne umetne kroz zatvarač bočice prije nego što se lijek otopi.

Preostalu otopinu antibiotika treba baciti.

Samo za jednokratnu upotrebu.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt na Majni,  
Njemačka  
tel. +49 69 66554 162  
Email: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <p><b>HALMED</b><br/>04 - 02 - 2025<br/><b>ODOBRENO</b></p> |
|-------------------------------------------------------------|

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-019760048

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

04. veljače 2025./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-