

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ЦЕФТАЗИДИМ ЛЕК® 1 g прашок за раствор за инјектирање
ЦЕФТАЗИДИМ ЛЕК® 2 g прашок за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала со 1,2813 g прашок содржи 1,1648 g цефтазидим пентахидрат што одговара на 1,0 g цефтазидим.

1 вијала со 2,5625 g прашок содржи 2,3296 g цефтазидим пентахидрат што одговара на 2,0 g цефтазидим.

За ексципиенсите погледнете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање.
Бел до кремаво обоен прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Цефтазидимот е индициран за третман на следниве инфекции кај деца и возрасни, вклучувајќи и новороденчиња:

- Интра-хоспитална пневмонија;
- Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза;
- Бактериски менингитис;
- Хронично гнојно воспаление на средното уво;
- Малигно воспаление на надворешниот ушен канал;
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт;
- Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива;
- Комплицирани интра-абдоминални инфекции;
- Инфекции на коските и зглобовите;
- Перитонитис асоциран со дијализа кај пациенти на CAPD.

Третман на пациенти со бактеремија за која се знае или се претпоставува дека се јавува заедно со некоја од наведените инфекции.

Цефтазидимот може да се употребува кај неутропенични пациенти со треска за која се претпоставува дека се должи на бактериска инфекција.

Цефтазидимот може да се користи при пери-оперативна профилакса на инфекции на уринарниот тракт кај пациенти кои се подложни на транс-уретерална ресекција на простатата (TURP).



При изборот на цефтазидим треба да се земе во предвид неговиот антибактериски спектар, кој е главно ограничен на аеробните Грам негативни бактерии (види дел 4.4 и 5.1).

Цефтазидим треба да се користи во комбинација со дополнителни антибактериски лекови при лекување на инфекции за кои се смета дека се предизвикани од мешавина на осетливи и отпорни бактериски видови. Треба да се земат во предвид официјалните локални протоколи (пр. националните препораки) за соодветна употреба на антибактериските лекови.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Табела 1: Возрасни и деца ≥ 40 kg

Интермитентна администрација	
Тип на инфекција	Доза што треба да се администрира
Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	100 до 150 mg/kg/на ден на секои 8 h, максимум 9 g на ден ¹
Фебрилна неутропенија	2 g на секои 8 h
Интра-хоспитална пневмонија	
Бактериски менингитис	
Бактеремија*	
Инфекции на коски и зглобови	1-2 g на секои 8 h
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	
Комплицирани интра-абдоминални инфекции	
Перитонитис асоциран со дијализа кај пациенти на CAPD	1-2 g на секои 8 h или 12 h
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт	
Пери-оперативна профилактика на транс-уретерална ресекција на простатата (TURP)	1 g на почеток на индукција на анестезијата и втората доза при отстранување на катетерот
Хронично гнојно воспаление на средното уво	1 g до 2 g на секои 8h
Малигно воспаление на надворешниот ушен канал	
Континуирана инфузија	



Тип на инфекција	Доза што треба да се администрира
Фебрилна неутропенија	Почетна доза од 2 g проследена со континуирана инфузија од 4 до 6 g на секои 24 h ¹
Интра-хоспитална пневмонија	
Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	
Бактериски менингитис	
Бактеремија*	
Инфекции на коски и зглобови	
Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	
Комплицирани интра-абдоминални инфекции	
Перитонитис асоциран со дијализа кај пациенти на CAPD	
¹ Кај возрасни со нормална ренална функција била употребена доза од 9 g/на ден без појава на несакани дејства. * За која се знае или се претпоставува дека се јавува заедно со некоја од наведените инфекции во дел 4.1.	

Табела 2: Деца < 40 kg

Доенчиња и бебиња > 2 месеца и деца < 40 kg	Инфекција	Вообичаена доза
<i>Интермитентна администрација</i>		
	Комплицирани инфекции на уринарниот тракт	100-150 mg/kg/на ден во три поделени дози, максимум 6 g/на ден
	Хронично гнојно воспаление на средното уво	
	Малигно воспаление на надворешниот ушен канал	
	Неутропенични деца	150 mg/kg/на ден во три поделени дози, максимум 6 g/на ден
	Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	
	Бактериски менингитис	



	Бактеремија*	100-150 mg/kg/на ден во три поделени дози, максимум 6 g/на ден
	Инфекции на коски и зглобови	
	Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	
	Комплицирани интра-абдоминални инфекции	
	Перитонитис асоциран со дијализа кај пациенти на CAPD	
Континуирана инфузија		
	Фебрилна неутропенија	Почетна доза од 60-100 mg/kg проследена со континуирана инфузија 100-200 mg/kg/на ден, максимум 6 g/на ден
	Интра-хоспитална пневмонија	
	Бронхо-пулмонарни инфекции кај цистична фиброза	
	Бактериски менингитис	
	Бактеремија*	
	Инфекции на коски и зглобови	
	Комплицирани инфекции на кожата и меките ткива	
	Комплицирани интра-абдоминални инфекции	
	Перитонитис асоциран со дијализа кај пациенти на CAPD	
Новороденчиња и доенчиња ≤ 2 месеци	Инфекција	Вообичаена доза
Интермитентна администрација		
	Поголем дел од инфекциите	25-60 mg/kg/на ден во две поделени дози ¹



¹ Кај новороденчиња и доенчиња ≤ 2 месеци, серумскиот полуживот на цефтазидим може да биде 3-4 пати поголем од оној кај возрасни.
* За која се знае или се претпоставува дека се јавува заедно со некоја од наведените инфекции во дел 4.1.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на цефтазидим администриран како континуирана инфузија кај новороденчиња и доенчиња ≤ 2 месеци не е докажана.

Возрасни

Поради редуцирање на клиренсот на цефтазидим со возраста, кај постари лица над 80 години дневната доза не треба да достигне повеќе од 3 g.

Црнодробно нарушување

Достапните податоци не индицираат прилагодување на дозата при слабо до умерено црнодробно нарушување. Не постојат податоци од студии кај пациенти со сериозни црнодробни нарушувања (види дел 5.2). Потребно е соодветно клиничко мониторирање на безбедноста и ефикасноста.

Бубрежно нарушување

Цефтазидимот се излачува непроменет преку бубрезите. Поради тоа кај пациенти со нарушена ренална функција, дозата треба да се редуцира (види дел 4.4).

Потребна е почетна доза од 1 g. Дозата на одржување треба да се базира на креатинин клиренсот:

Табела 3: Препорачана доза на одржување кај бубрежни нарушувања – интермитентна инфузија

Возрасни и деца ≥ 40 kg

Креатинин клиренс (ml/min)	Приближна вредност на серумскиот креатинин $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Препорачана единица доза на цефтазидим (g)	Фреквенција на дозирање (на часови)
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



Кај пациенти со сериозни инфекции потребно е зголемување на дозата за 50% или зголемување на фреквенцијата на дозирање.

Кај деца креатинин клиренсот треба да се прилагоди во зависност од телесната површина или телесната маса.

Деца < 40 kg

Креатинин клиренс (ml/min)**	Приближна вредност на серумскиот креатинин* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Препорачана индивидуална доза на цефтазидим mg/kg телесна маса	Фреквенција на дозирање (на часови)
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

* Вредностите на серумскиот креатинин се вредности од соодветен протокол кои не мора да го индицираат истиот степен на редукција кај сите пациенти со редуцирана ренална функција.

** Проценето врз основа на телесната површина или измерено.

Потребно е соодветно клиничко мониторирање на безбедноста и ефикасноста.

Табела 4: Препорачана доза на одржување кај бубрежни нарушувања – континуирана инфузија

Возрасни и деца ≥ 40 kg

Креатинин клиренс (ml/min)	Приближна вредност на серумскиот креатинин $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Фреквенција на дозирање (на часови)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Почетна доза на 2 g проследена со 1 g до 3 g /24 часа
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Почетна доза од 2 g проследена со 1 g/24 часа
≤ 15	>350 (>4,0)	Не е евалуирана



Потребна е претпазливост при селектирање на дозата и соодветно клиничко мониторирање на безбедноста и ефикасноста.

Деца < 40 kg

Безбедноста и ефикасноста на цефтазидимот администриран како континуирана инфузија кај деца со бубрежни нарушувања < 40 kg не е докажана. Потребно е соодветно клиничко мониторирање на безбедноста и ефикасноста.

Доколку континуираната инфузија се користи кај деца со бубрежни нарушувања, креатинин клиренсот треба да се прилагоди во зависност од телесната површина или телесната маса.

Хемодијализа

Серумскиот полуживот за време на хемодијализа се движи од 3 до 5 h.

За време на секој период на хемодијализа, треба да се повтори дозата на одржување на цефтазидим препорачана во табелата подолу.

Перитонеална дијализа

Цефтазидимот може да се користи при перитонеална дијализа и континуирана амбулаторна перитонеална дијализа (CAPD).

Како додаток на интравенската употреба, цефтазидимот може да се аплицира во дијализната течност (вообичаено 125 до 250 mg за 2 литри на дијализен раствор).

За пациенти со бубрежно нарушување кои се на континуирана артерио-венска хемодијализа или хемофилтрација со висок прилив со интензивни терапевтски единици: 1 g дневно како поединечна доза или во поделени дози. За хемофилтрација со низок прилив, следете ја дозата препорачана при бубрежни нарушувања.

За пациенти на вено-венозна хемофилтрација и вено-венозна хемодијализа, следете ја дозата препорачана во табелата подолу.

Табела 5: Протокол за дозирање при континуирана вено-венозна хемофилтрација

Резидуална ренална функција (креатинин клиренс ml/min)	Доза на одржување (mg) за ултрафилтрациски степен (ml/min) од ¹ :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750



15	250	500	500	750
20	500	500	500	750
¹ Дозата на одржување да се администрира на секои 12 h.				

Табела 6: Протокол за дозирање при континуирана вено-венозна хемодијализа

Резидуална ренална функција (креатинин клиренс ml/min) во	Доза на одржување (mg) за дијализат при проток од ¹ :					
	1,0 литар/h			2,0 литри/h		
	Ултрафилтрациски степен (литри/h)			Ултрафилтрациски степен (литри/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
¹ Дозата на одржување да се администрира на секои 12 h.						

Метод на администрација

Цефтазидимот треба да се администрира со интравенска инјекција или со длабока интрамускулна инјекција. Препорачани интрамускулни инјекциски места се горниот надворешен квадрант на *gluteus maximus* или латералниот дел на бедрото. Цефтазидим растворот може да се дадат директно во вена или да се внесат преку тубус преку даден сет доколку пациентот прима парентерални течности.

Стандардниот препорачан начин на администрација е преку интравенска интермитентна инјекција. Во случај кога интравенскиот пат не евозможен или е помалку соодветен за пациентот треба да се размисли за интрамускулна администрација. Дозата зависи од сериозноста, осетливоста, локацијата и типот на инфекцијата како и од возраста и реналната функција на пациентот.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на цефтазидим, на било кој цефалоспорин или на натриум карбонат.

Претходна историја на сериозна преосетливост (пр. анафилактична реакција) на било кој тип на бета-лактамски антибиотици (пеницилини, монобактами и карбапеними).



4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Како и кај другите бета-лактамски антибиотици, пријавени се случаи на сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции. Доколку се појави некоја сериозна хиперсензитивна реакција, третманот со цефтазидим треба веднаш да се прекине и да се преземат соодветни неопходни мерки.

Пред да се започне терапијата со цефтазидим, треба внимателно да се провери дали пациентот имал некои претходни хиперсензитивни реакции на цефтазидим, други цефалоспорици или на други бета-лактамски антибиотици. Цефтазидим треба да се дава со внимание на пациенти кои имале било каков тип на хиперсензитивни реакции на пеницилици или на било кој друг бета-лактамски антибиотик.

Цефтазидимот има ограничен спектар на антибактериска активност. Не е погоден за употреба како поединечен лек за терапија на одредени типови на инфекции освен во случај кога патогенот е веќе утврден и се знае или се претпоставува дека е осетлив на цефтазидим. Ова треба да се земе во предвид при терапија на пациенти со бактеремија и бактерици менингитис, инфекции на кожата и меките ткива и инфекции на коските и зглобовите. Додатно, цефтазидимот е осетлив на хидролиза на некои од бета-лактамазите (ESBLs) со проширен спектар. Поради тоа при избор на цефтазидимот како соодветен антибиотик за терапија треба да се зема во предвид и преваленцијата на ESBL продуцирачките организми.

Забележани се случаи на колитис и псевдомембранозен колитис при употреба на скоро сите антибиотици вклучувајќи го и цефтазидим. Овие симптоми може да бидат умерени до животено загрозувачки. Овие дијагнози треба да се имаат во предвид кај сите пациенти кај кои има појава на дијареа за време или кратко по лекувањето (види дел 4.8). Употребата на цефтазидим треба веднаш да се прекине ако се појави сериозна и/или крвава дијареа за време на лекувањето и да се препише соодветна терапија за *Clostridium difficile*. Анти-перисталтиците се контраиндирани.

Цефалоспоринските антибиотици треба да се даваат со внимание на пациенти кои истовремено примаат високи дози од цефалоспорините и нефротоксични лекови како што се аминогликозидните антибиотици или моќни диуретици (како фуросемид), бидејќи овие комбинации може да имаат несакан ефект на бубрежната функција.

Цефтазидимот се елиминира преку бубрезите, поради што дозата треба да се редуцира соодветно на степенот на бубрежното оштетување. Потребно е внимателно мониторирање на безбедноста и ефикасноста на овој лек кај пациентите со бубрежно оштетување. Во одредени случаи кога дозата кај пациенти со бубрежни нарушувања не била редуцирана, била забележана појава на невролошки секвели (види дел 4.2 и 4.8).



Како и кај другите цефалоспорини, продолжената употреба на цефтазидим може да резултира со прекумерен пораст на не-осетливи организми (како што се ентерококи, фунги) при што треба веднаш да се прекине терапијата или да се преземат други соодветни мерки. Потребна е повторлива евалуација на состојбата на пациентот.

Цефтазидимот не влијае на ензимските тестови за одредување на гликоза во урината. Може да се забележи мало влијание (лажно-позитивна реакција) на методите на бакарна редукција (Бенедиктов тест, Фелингов тест, Клинитест).

Цефтазидим не влијае врз одредувањето на алкален пикрат за креатинин. Појава на позитивен Coombs-ов тест поврзан со употребата на цефтазидимот кај околу 5 % од пациентите може да влијае на тестот за компатибилност на крвта.

Важни информации за некои составни компоненти на Цефтазидим Лек: Содржината на натриум во лекот (52 mg натриум за доза од 1,0 g цефтазидим и 104 mg натриум за доза од 2,0 g цефтазидим) треба да се има во предвид кога се препишува на пациенти кои имаат потреба од рестрикција на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Студии на интеракција се изведени само со пробенецид и фуросемид. Истовремена употреба на високи дози со нефротоксични лекови може негативно да влијае на бубрежната функција (види дел 4.4).

Ин витро испитувањата покажале дека хлорамфеникол има антагонистичко дејство во однос на цефтазидимот и другите цефалоспорини. Клиничката релевантност на овој наод не е позната, но доколку се предлага истовремена употреба на цефтазидим со хлорамфеникол треба да се има во предвид можноста од антагонизам.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Постојат ограничен број на податоци од употреба на цефтазидимот кај бремени жени. Студиите изведени кај животни не индицирале директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрионалниот и феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (види дел 5.3). Цефтазидим треба да се користи за време на бременост само доколку потенцијалната корист од употребата го надминува ризикот.

Доење

Цефтазидим се излучува во мајчиното млеко во ниски концентрации, но потврдено е дека употреба на цефтазидим во терапевтски дози нема



влијание врз доенчето. Цефтазидимот може да се употребува за време на доење.

Нема достапни податоци за влијание на цефтазидимот врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за ефектите на лекот врз способноста за возење или ракување на машини. Треба да се земе во предвид можноста од појава на некои несакани дејства (пр. вртоглавица) при возење или ракување со машини (види дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчести несакани дејства кои се јавуваат за време на лекувањето со цефтазидим се еозинофилија, тромбоцитоза, флебитис или тромбоза при интравенска администрација, дијареа, минливо зголемување на црнодробните ензими, макулопапуларен или уртикален исип, болка и/или воспаление при интрамускулна инјекција и позитивен Coomb's ов тест.

Податоците од спонзорираните и неспонзорираните клинички студии се користат за одредување на фреквенцијата на честите и помалку честите несакани дејства. Фреквенцијата на другите несакани дејства е одредена со помош на пост-маркетиншките податоци и се однесува повеќе на степенот на пријавување отколку на вистинската фреквенција. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се дадени по редослед на опаѓање на сериозноста. За класификација на фреквенцијата е користена следната конвенција:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непозната честота (процентот не може да се одреди од расположивите податоци)

Инфекции и инфестации

Помалку чести: кандидијаза (вклучувајќи вагинитис и орална кандидијаза).

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Чести: Еозинофилија, тромбоцитоза.

Помалку чести: неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија.

Непозната честота: агранулоцитоза, хемолитичка анемија, лимфоцитоза.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Непозната честота: анафилакса (вклучувајќи и бронхоспазам и/или хипотензија) (види дел 4.4)



Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: главоболка, вртоглавица.

Непозната честота: невролошки секвели¹, парестезија.

Васкуларни нарушувања

Чести: флебитис или тромбофлебитис при интравенска администрација.

Гастро-интестинални нарушувања

Чести: дијареа.

Помалку чести: дијареа и колитис поврзани со употребата на антибиотици (види дел 4.4), стомачни болки, гадење и повраќање.

Непозната честота: лош вкус.

Хепато-билијарни нарушувања

Чести: Минливо зголемување на нивото на еден или повеќе хепатални ензими³.

Непозната честота: жолтица.

Кожни и поткожни ткивни нарушувања

Чести: макулопапуларен или уртикален исип.

Помалку чести: пруритус.

Непозната честота: еритема мултиформе, треска, токсична епидермална некролиза, Stevens Johnson-ов синдром, ангиоедем.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Помалку чести: минливо зголемување на уреа во крвта, BUN (blood urea nitrogen) и/или креатинин во серум.

Многу ретки: интерстицијален нефритис, акутна бубрежна инсуфициенција.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Чести: болка и/или воспаление после интрамускулна инјекција.

Помалку чести: треска.

Лабораториски испитувања

Чести: Позитивен Coombs –ов тест⁴.

¹ Постојат извештаи за невролошки секвели кои вклучуваат тремор, миоклонус, конвулзии, енцефалопатија и кома кај пациенти со бубрежни нарушувања кај кои дозата на цефтазидимот не е соодветно редуцирана.

² Дијареа и колитис може да бидат поврзани со *Clostridium difficile* и може да се појават во форма на псевдомембранозен колитис.

³ ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, алкална фосфатаза.



⁴ Позитивен Coombs-ов тест се добил кај 5% од пациентите и може да интерферира со тестот за компатибилност на крвта.

4.9 Предозирање

Прекумерна доза на цефтазидим може да доведе до појава на невролошки секвели кои вклучуваат енцефалопатија, конвулзии и кома.

Симптомите на предозирање може да се појават доколку дозата не е соодветно редуцирана кај пациенти со бубрежни нарушувања (види дел 4.2 и 4.4).

Серумското ниво на цефтазидим може да се редуцира со хемодијализа или перитонеална дијализа.

5. Фармаколошки податоци

5.1. Фармакодинамија

АТС код: J01DD02

Фармакотерапевтска група: Антибиотик за системска употреба. Трета-генерација на цефалоспорини.

Механизам на делување

Цефтазидим е полу-синтетски антибиотик од класата на цефалоспорини. Како и другите бета-лактамски лекови, цефтазидимот има антибактериско дејство преку сврзување и инхибирање на дејството на одредени синтетски ензими во ѕидот на бактериската клетка, имено пеницилин-сврзувачки протеини (PBPs). Оваа инхибиција на еден или повеќе есенцијални пеницилин-сврзувачки протеини резултира со прекинување на биосинтезата во клеточниот ѕид (пептидогликан), лиза и смрт на бактериската клетка.

PK/PD поврзаност

За цефалоспорините, најважниот фармакокинетски-фармакодинамски индекс кој е во корелација со *in vivo* ефикасноста, претставува процент од дозниот интервал каде неврзаната концентрација останува над минималната инхибиторна концентрација (MIC) од цефтазидимот за индивидуални таргет видови (пр. %T>MIC).

Механизам на резистентност

Бактериската резистентност на цефтазидим може да се должи на еден или повеќе од следните механизми:

- Хидролиза од страна на бета-лактамазите. Цефтазидимот може да биде ефикасно хидролизиран со бета-лактамази со проширен спектар (ESBLs), вклучувајќи ја и SHV фамилијата или ESBLs и AmpC ензимите кои можат да бидат индуцирани или стабилно депресирани кај одредени аеробни Грам-негативни бактериски видови.
- Редуциран афинитет на пеницилин-сврзувачките протеини за цефтазидимот.



- Импермеабилност на надворешната мембрана, кое го редуцира пристапот на цефтазидимот на пеницилин-врзувачките протеини кај Грам-негативните организми.
- Бактериски ефлуксни пумпи.

Пресвртни точки

Пресвртните точки на MIC издадени од Европскиот Комитет за Антимикробно тестирање на осетливост (EUCAST) се следниве:

Организми	Пресвртни точки (.ng/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	>8
Неспецифично-поврзани пресвртни точки ²	≤4	8	>8

S= осетливи, I= средно осетливи, R= резистентни.

¹ Пресвртни точки поврзани со терапија со високи дози (2 g x 3).

² Неспецифично-поврзаните пресвртни точки биле одредени главно на база на PK/PD податоците и се независни од MIC дистрибуцијата на специфичните соеви. Тие се за употреба само за видовите кои не се спомнати во табелата или футнотите.

Микробиолошка осетливост

Преваленцијата на здобиената резистентност може географски да варира и со тек на време пожелно е да се добијат локални информации за резистентноста на одредени соеви, особено кога се третираат сериозни инфекции. Во случаи кога локалната преваленција на отпорноста е таква што користи од цефтазидимот кај некои типови на инфекции е дискутабилна, треба да се побара совет од експерт.

Видови
<u>Вообичаено осетливи видови</u>
<u>Грам позитивни аероби</u>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Грам негативни аероби</u>
<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> (други)



Providencia spp.

Видови за кои може да биде проблем стекнатата отпорност

Грам негативни аероби

Acinetobacter baumannii £+

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella spp. (други)

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

Morganella morganii

Грам позитивни аероби

Staphylococcus aureus £

Streptococcus pneumoniae ££

Грам позитивни анаероби

Clostridium perfringens

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Грам негативни анаероби

Fusobacterium spp.

Генетски отпорни микроорганизми

Грам позитивни аероби:

Enterococci кои го вклучуваат *Enterococcus faecalis* и

Enterococcus faecium

Listeria spp

Грам позитивни анаероби:

Clostridium difficile

Грам негативни анаероби:

Bacteroides spp. (многу видови од *Bacteroides fragilis* се отпорни)

Други

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

£ Се претпоставува дека *S. aureus* видови кои се метицилин-осетливи имаат генетски гоша осетливост на цефтазидим. Сите метицилин-резистентни типови на *S. aureus* се резистентни на цефтазидим.

££ Се очекува дека видовите на *S. pneumoniae* кои покажуваат средна осетливост или се резистентни на пеницилин ќе пројават барем слаба осетливост на цефтазидим.

+ Висок степен на отпорност е забележана во една или повеќе области/земји/региони во EU.



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

После интрамускулна администрација на 500 mg и 1 g на цефтазидим, пик плазма концентрациите од 18 и 37 mg/l биле бргу постигнати. 5 минути после интравенска болус инјекција на 500 mg, 1 g или 2 g, плазма концентрациите биле 46, 87 и 170 mg/l, соодветно. Кинетиката на цефтазидим е линеарна во рамките на поединечна доза од 0,5 до 2 g после интравенско или интрамускулно дозирање.

Дистрибуција

Помалку од 10% од цефтазидимот е врзан за протеините, а степенот на врзување за протеините не зависи од концентрацијата.

Концентрации на цефтазидим поголеми од минималните инхибиторни нивоа за вообичаените патогени можат да се постигнат во ткивата како што се коските, срцето, жолчниот меур, спутумот, очната течност, синовијалната, плевралната и перитонеалната течност.

Цефтазидим лесно поминува низ плацентата и се излучува во мајчиното млеко.

Цефтазидим слабо пенетрира преку интактната крвно-мозочна бариера, а ниските нивоа во цереброспиналната течност (CSF) се постигнуваат во отсуство на воспаление. Терапевтските нивоа од 4 до 20 mg/l се постигнуваат во CSF доколку постои воспаление на менингите.

Биотрансформација

Цефтазидимот не се метаболизира.

Елиминација

После парентерална администрација плазматската концентрација на цефтазидимот се намалува соодветно на плазматскиот полуживот кој изнесува 2 h.

Скоро 80% до 90% од дозата на цефтазидим се излучува непроменета преку бубрезите по пат на гломеруларна филтрација во рок од 24 часа, резултирајќи во големи уринарни концентрации на лекот. Помалку од 1% се излучува преку жолчката.

Посебни популации на пациенти

Пациенти со бубрежни нарушувања

Елиминацијата на цефтазидим е намалена кај пациенти со нарушена бубрежна функција и поради тоа треба да се редуцира дозата (види дел 4.2).

Пациенти со црnodробни нарушувања



Црнодробната дисфункција не влијае врз фармакокинетските својства на цефтазидимот кај лица кои примаат интравенски 2 g цефтазидим на секои 8 часа во тек на 5 дена. Затоа, не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со хепатална дисфункција, освен доколку не е, исто така, оштетена и бубрежната функција.

Постари лица

Редуцираниот клиренс забележан кај постари пациенти примарно се должи на намалување на реналниот клиренс на цефтазидим со возраста. Средниот полуживот на елиминација се движи од 3,5 до 4 часа после единечна доза или 7 дневна терапија со 2 g на интравенска болус инјекција кај пациенти на возраст од 80 години или постари.

Педијатриска популација

Полуживотот на цефтазидимот е продолжен кај новороденчиња и предвремено родени новороденчиња од 4,5 на 7,5 часа после дозирање од 25 до 30 mg/kg. Кај новороденчиња на возраст од 2 месеци, полуживотот е во рамките на оној кај возрасни.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не откриваат некои штетни ефекти кај луѓето базирани на студиите за фармаколошка безбедност, токсичност како резултат на повторливост на дозите, генотоксичност, токсичност на репродукцијата.

Долготрајни студии кај животни за проценка на карциногениот потенцијал не се извршени.

6. Фармацевтски податоци

6.1. Листа на ексципиенси

Безводен натриум карбонат.

6.2 Инкомпатибилност

Цефтазидим не смее да се меша со раствори со pH над 7,5 како на пример натриум бикарбонат раствор за инјектирање. Цефтазидимот и аминогликозидите не смеат да се мешаат во растворот за инјектирање поради ризикот од таложење.

Канилите и катетерите за интравенска употреба потребно е да се исплакнат со физиолошки раствор помеѓу администрацијата на цефтазидим и ванкомицин за да се спречи таложење.

6.3 Рок на употреба

2 години.

Реконституиран раствор: треба да се употреби веднаш.

6.4. Начин на чување



Вијалите да се чуваат во оригиналното пакување.

Од микробиолошка гледна точка реконституираниот раствор треба да се употреби веднаш. Доколку не се употреби веднаш, корисникот ја превзема одговорноста за начинот на чување, но не треба да се чува подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Природа на пакувањето

1 g: 20 ml вијали од безбојно стакло хидролитичка класа III Ph. Eur, затворени со гумен чеп, покриен со алуминиумска капа и пластичен штитник.

2 g: 50 ml вијали од безбојно стакло хидролитичка класа II Ph. Eur, затворени со гумен чеп, покриен со алуминиумска капа и пластичен штитник

Содржина на пакувањето

Поединечно пакување со 1 вијала.

6.6 Упатство за употреба/ пакување

Интрамускулна администрација:

Цефтазидим треба да се реконституира со вода за инјекции PhEur или со 0,5% или 1% раствор за инјектирање на лидокаин хидрохлорид (BP), како што е наведено во табелата подолу. Потребно е да се земат во предвид упатствата за примена на лидокаин растворот пред тој да се употреби за реконституција на цефтазидим.

Интравенска администрација:

За директна интермитентна интравенска администрација, цефтазидим се реконституира со вода за инјекции PhEur (видете ја табелата подолу). Бавно инјектирајте го растворот директно во вена за време од 5 минути или преку сет за инфузија.

Алтернативно, реконституирајте вијала од 1g или 2 g и додадете соодветна количина на растворот во i.v. шише со една од компатибилните интравенски течности. Интермитентна интравенска инфузија може да се изврши со компатибилни раствори со сет во форма на буквата Y. Сепак, за време на инфузијата на раствор кој содржи цефтазидим се препорачува да се прекине употреба на други раствори.

Подготовка на раствори на цефтазидим

	Количина на растворувач што треба да се додаде (ml)	Приближен достапен волумен (ml)	Приближна концентрација на цефтазидим (mg/ml)
--	--	---------------------------------------	---



Интрамускулна 1 g	3,0	3,80	263
Интравенска 1 g	10	11,00	91
2 g	10	11,50	174

***Забелешка:** Дополнувањето треба да биде во 2 етапи (погледнете ги Упатствата за реконституција подолу)

При растворање на цефтазидим се ослободува јаглерод диоксид и се развива позитивен притисок. За полесна употреба, следете ги препорачаните техники за реконституција опишани подолу.

Упатство за реконституција:

Вијали 1g iv/im и 2g iv

1. Инјектирајте го растворувачот и добро протресете, да се раствори. Вијалата може да содржи вакуум што помага во инјектирањето на растворувачот.
2. Додека антибиотикот се раствора, се ослободува јаглерод диоксид кој создава притисок во вијалата. Растворот ќе се избистри за 1 до 2 минути.
3. Превртете ја вијалата и целосно притиснете го клипот на шприцот пред инсертирањето.
4. Забодете ја иглата во чепот на вијалата. Водете сметка иглата да биде во растворот и повлечете ја содржината од вијалата на вообичаен начин. Притисокот во вијалата може да го помогне повлекувањето.
5. Повлечениот раствор може да содржи меурчиња на јаглерод диоксид кој треба да се исфрли од шприцот пред инјектирањето.

ЗАБЕЛЕШКА: За да се зачува стерилноста на производот, важно е иглата за елиминирање на гасовите да не се забодува во чепот на вијалата пред да се раствори лекот.

Само за еднократна употреба.

Неупотребениот раствор треба да се фрли.

Треба да се користат само бистри раствори практично без честички, кои не содржат бактериски ендотоксини.

Бојата на растворот на цефтазидим се движи од бледо жолта до кафеавкаста во зависност од концентрацијата, растворувачот и условите на чување. Во рамките на наведените препораки, варијациите во бојата не влијаат на потенцијата на лекот.



За концентрации на цефтазидим помеѓу 25 mg/ml и 263 mg/ml, Цефтазидим Лек прашокот за раствор за инјектирање може да се меша со вообичаено користени раствори за инфузија:

0,9 % раствор на натриум хлорид (физиолошки раствор)

5% раствор на глюкоза

0,9% раствор на натриум хлорид+5% раствор на глюкоза

Рингер лактатен раствор

Кога се реконституира за интрамускулна употреба Цефтадизим Лек прашокот за раствор за инјектирање може да се раствори со 1% раствор на лидокаин.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

1 g: 15-5185/11 од 29.11.2011

2 g: 15-13132/07 од 30.10.2007

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20.02.2007 година, 30.10.2007 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2012 година

