

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALTECIM 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

ALTECIM 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftazidimu (jako pentahydrát ceftazidimu). Sterilní směs pentahydrátu ceftazidimu a uhličitanu sodného.

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu (jako pentahydrát ceftazidimu). Sterilní směs pentahydrátu ceftazidimu a uhličitanu sodného.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík

Jedna injekční lahvička obsahuje 52 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 104 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý až světle žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ALTECIM je indikován k léčbě níže uvedených infekcí u dospělých, dospívajících a dětí včetně novorozenců (od narození).

- Nozokomiální pneumonie
- Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy
- Bakteriální meningitida
- Chronický hnisavý zánět středouší (otitis media suppurativa chronica)
- Maligní zánět zevního zvukovodu (otitis externa maligna)
- Komplikované infekce močových cest
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání
- Komplikované intraabdominální infekce
- Infekce kostí a kloubů
- Peritonitida související s dialýzou u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD)

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti s kteroukoli z infekcí zmíněných výše, nebo u které je podezření, že souvisí s kteroukoli z těchto infekcí.

Ceftazidim lze u pacientů s febrilní neutropenií použít k léčbě horečky, pokud je podezření, že je způsobená bakteriální infekcí.

Ceftazidim lze použít v perioperační profylaxi infekcí močových cest u pacientů podstupujících transuretrální resekci prostaty (TURP).

Při výběru ceftazidimu je třeba vzít v úvahu jeho antibakteriální spektrum, které je omezeno převážně na aerobní gramnegativní bakterie (viz body 4.4 a 5.1).

Ceftazidim je třeba vždy, kdy by možné spektrum bakterií způsobujících dané onemocnění nespadlo do jeho spektra účinnosti, podávat společně s dalšími antibakteriálními přípravky.

Je třeba dodržovat oficiální doporučení pro správné používání antimikrobiálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

<i>Intermitentní podávání</i>	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba podat</i>
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	100 až 150 mg/kg/den každých 8 hodin; maximální dávka 9 g/den ¹
Febrilní neutropenie	2 g každých 8 hodin
Nozokomiální pneumonie	
Bakteriální meningitida	
Bakteriemie*	
Infekce kostí a kloubů	1–2 g každých 8 hodin
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
Komplikované infekce močových cest	1–2 g každých 8 nebo 12 hodin
Perioperační profylaxe u transuretrální resekce prostaty (TURP)	1 g při úvodu do anestezie a druhá dávka při odstranění katetru
Chronický hnisavý zánět středouší	1–2 g každých 8 hodin
Otitis externa maligna	
¹ U dospělých s normální funkcí ledvin byla použita dávka 9 g/den bez nežádoucích účinků.	
* Pokud je spojena nebo existuje podezření, že je spojena s některou z infekcí uvedených v bodu 4.1.	

<i>Kontinuální infuze</i>	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba podat</i>
Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4 až 6 g každých 24 hodin. ¹
Nozokomiální pneumonie	

<i>Kontinuální infuze</i>	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba podat</i>
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	Infuze jedné dávky rozpuštěného léčiva nesmí trvat déle než 9 hodin (viz bod 6.3). Proto má být po rekonstituci jedna dávka v infuzním roztoku podána během 9 hodin, například pro dávku 8 g/den: 2 g nasycovací dávky následované 2 g kontinuální infuzí každých 8 hodin.
Bakteriální meningitida	
Bakteriemie*	
Infekce kostí a kloubů	
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
¹ U dospělých s normální funkcí ledvin byla použita dávka 9 g/den bez nežádoucích účinků.	
* Pokud je spojena nebo existuje podezření, že je spojena s některou z infekcí uvedených v bodu 4.1.	

Děti < 40 kg

<i>Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>
<i>Intermitentní podávání</i>	Komplikované infekce močových cest	100–150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Chronický hnisavý zánět středouší	
	Otitis externa maligna	
	Děti s neutropenií	150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách; maximální dávka 6 g/den
	Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
	Bakteriální meningitida	
	Bakteriemie*	
	Infekce kostí a kloubů	100–150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
	Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD		
<i>Kontinuální infuze</i>	Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 60–100 mg/kg, poté infuze s dávkou 100–200 mg/kg/den, maximální dávka 6 g/den
	Nozokomiální pneumonie	
	Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
	Bakteriální meningitida	

<i>Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>
	Bakteriemie*	
	Infekce kloubů a kostí	
	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
	Komplikované intraabdominální infekce	
	Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
* Pokud je spojena nebo existuje podezření, že je spojena s některou z infekcí uvedených v bodu 4.1.		

<i>Novorozenci a kojenci ≤ 2 měsíce</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>
Intermitentní podávání	Většina infekcí	25–60 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách ¹
¹ U novorozenců a kojenců ve věku ≤ 2 měsíce může být sérový poločas ceftazidimu 3-4násobně delší než u dospělých pacientů.		

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ceftazidimu podávaného ve formě kontinuální infuze novorozencům a kojencům ≤ 2 měsíců nebyly zatím stanoveny.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že u starších pacientů dochází v souvislosti s věkem ke snížení clearance ceftazidimu, nemá jeho denní dávka u pacientů starších 80 let obvykle přesáhnout 3 g.

Porucha funkce jater

Dostupné údaje neukazují na nutnost úpravy dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné studijní údaje (viz rovněž bod 5.2). Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkce ledvin

Ceftazidim se vylučuje v nezměněné formě ledvinami. Proto je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin dávkování snížit (viz rovněž bod 4.4).

Je třeba podat nasycovací dávku 1 g. Udržovací dávka má být založena na hodnotách clearance kreatininu:

Doporučené udržovací dávky ceftazidimu u pacientů s poruchou funkce ledvin – intermitentní infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

<i>Clearance kreatininu (ml/min)</i>	<i>Přibližná hodnota kreatininu v séru (mg/dl)</i>	<i>Doporučená jednotlivá dávka ceftazidimu (g)</i>	<i>Frekvence dávkování (hodinový interval)</i>
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1	12

<i>Clearance kreatininu (ml/min)</i>	<i>Přibližná hodnota kreatininu v séru (mg/dl)</i>	<i>Doporučená jednotlivá dávka ceftazidimu (g)</i>	<i>Frekvence dávkování (hodinový interval)</i>
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 pacientů s těžkou infekcí je třeba zvýšit jednotlivou dávku o 50 % nebo je potřeba zvýšit frekvenci dávkování.

U dětí je třeba clearance kreatininu upravit podle tělesného povrchu nebo ideální tělesné hmotnosti (LBM, lean body mass).

Děti < 40 kg

<i>Clearance kreatininu (ml/min)**</i>	<i>Přibližná hodnota kreatininu v séru* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Doporučená jednotlivá dávka v mg/kg tělesné hmotnosti</i>	<i>Frekvence dávkování (hodinový interval)</i>
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

* Hodnoty kreatininu v séru jsou pomocné hodnoty, které nemusí vždy určovat přesně stejný stupeň snížení funkce u všech pacientů se sníženou funkcí ledvin.

**Odhadnutá na základě tělesného povrchu nebo naměřená

Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Doporučené udržovací dávky ceftazidimu u poruchy funkce ledvin – kontinuální infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

<i>Clearance kreatininu (ml/min)</i>	<i>Přibližná hodnota kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)</i>	<i>Frekvence dávkování (hodinový interval)</i>
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Nasycovací dávka 2 g následovaná 1 g až 3 g/24 hodin
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Nasycovací dávka 2 g následovaná 1 g/24 hodin
≤ 15	>350 (>4,0)	Nebylo hodnoceno

Stanovení dávky je třeba věnovat pozornost. Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Děti < 40 kg

Bezpečnost a účinnost ceftazidimu podávaného ve formě kontinuální infuze dětem s poruchou funkce ledvin a s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly stanoveny. Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Pokud se dětem s poruchou funkce ledvin podává kontinuální infuze, je třeba clearance kreatininu upravit podle tělesného povrchu nebo ideální tělesné hmotnosti .

Hemodialýza

Sérový poločas se během hemodialýzy pohybuje v rozmezí 3 až 5 hodin.

Po každé hemodialýze je třeba znovu podat udržovací dávku ceftazidimu, jak je doporučeno v tabulkách níže.

Peritoneální dialýza

Ceftazidim lze použít u pacientů na peritoneální dialýze a na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD).

Kromě intravenózního podání může být ceftazidim přidán i přímo do dialyzačního roztoku (obvykle 125 až 250 mg do 2 litrů dialyzačního roztoku).

Pacienti s renálním selháním na kontinuální arteriovenózní hemodialýze nebo vysokoprůtokové hemofiltraci na jednotkách intenzivní péče: 1 g buď jako jedna dávka nebo v dílčích dávkách. Při nízkoprůtokové hemofiltraci je třeba postupovat podle doporučení pro poruchu funkce ledvin.

U pacientů na venovenózní hemofiltraci a venovenózní hemodialýze se postupuje podle doporučeného dávkování v následujících tabulkách.

Doporučené dávkování u kontinuální venovenózní hemofiltrace

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) pro rychlost ultrafiltrace (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

¹ Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

Doporučené dávkování u kontinuální venovenózní hemodialýzy

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) při rychlosti přítoku dialyzátu (ml/min) ¹ :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Rychlost ultrafiltrace (l/h)			Rychlost ultrafiltrace (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

¹ Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

Způsob podání

Dávka závisí na závažnosti, citlivosti, místě a typu infekce a na věku a renálních funkcích pacienta.

ALTECIM má být podáván intravenózní injekcí nebo infuzí nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. glutei maximi* nebo laterální část stehna. ALTECIM může být podáván přímo do žíly nebo kanylou intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Standardní doporučený způsob podání je pomocí intravenózní intermitentní injekce nebo kontinuální intravenózní infuze. Intramuskulární podání je třeba zvážit pouze v případě, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kterýkoli jiný cefalosporin nebo na pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná hypersenzitivit v anamnéze (např. anafylaktická reakce) na kterékoli beta-laktamové antibiotikum (penicilin, monobaktamy nebo karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Stejně jako u všech beta-laktamových antibiotik byly zaznamenány závažné a občas fatální hypersenzitivní reakce. Pokud dojde k závažným hypersenzitivním reakcím, je nutné léčbu ceftazidimem okamžitě přerušit a zahájit příslušná lékařská opatření.

Před zahájením léčby je nutné potvrdit, zda pacient v minulosti neprodělal těžkou hypersenzitivní reakci na ceftazidim, jiná cefalosporinová antibiotika nebo na kterékoli beta-laktamové antibiotikum. Pacientům s anamnézou méně závažné hypersenzitivní reakce na jiná beta-laktamová antibiotika je nutné věnovat zvláštní pozornost.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou ceftazidimem byly s frekvencí není známo hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na tyto reakce.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba ceftazidim okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta léčeného ceftazidimem rozvinuly závažné reakce jako jsou SJS, TEN, DRESS nebo AGEP, nesmí být u tohoto pacienta léčba ceftazidimem nikdy znovu zahájena.

Spektrum antibakteriální aktivity

Ceftazidim má omezené spektrum antibakteriální aktivity. V monoterapii není vhodný k léčbě některých typů infekcí, pokud již není prokázán patogen, a není známo, že je citlivý, nebo pokud není silné podezření, že nejpravděpodobnější patogen nebo patogeny jsou vhodné k léčbě ceftazidimem. To se týká zvláště rozvahy u léčby pacientů s bakteriemií a léčby bakteriální meningitidy, infekcí kůže a měkkých tkání nebo infekcí kostí a kloubů. Ceftazidim je navíc citlivý k hydrolýze určitými širokospektrými beta-laktamázami (ESBL, extended spectrum beta lactamases). Proto když vybíráme k léčbě ceftazidim, je třeba vzít v úvahu informace o prevalenci mikroorganismů produkujících ESBL.

Pseudomembranózní kolitida

Kolitida související s používáním antibiotik a pseudomembranózní kolitida byly zaznamenány téměř u všech antibakteriálních přípravků, včetně ceftazidimu. Jejich závažnost se může pohybovat od mírných forem až k formám život ohrožujícím. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u všech pacientů, u kterých se v průběhu léčby ceftazidimem nebo následně po jejím ukončení objeví průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušeni léčby ceftazidimem a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Nesmějí se podávat léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Funkce ledvin

Současná léčba vysokými dávkami cefalosporinů a nefrotoxickými léčivými přípravky, jako jsou aminoglykosidy nebo silná diuretika (např. furosemid), může nepříznivě ovlivnit renální funkce.

Ceftazidim je vylučován ledvinami, a proto je třeba podle stupně poruchy funkce ledvin snížit jeho dávku. Pacienty s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě monitorovat s ohledem na bezpečnost i účinnost. Pokud nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin dávky sníženy, byly občas zaznamenány neurologické následky (viz body 4.2 a 4.8).

Přerůstání necitlivých mikroorganismů

Protrahovaná léčba může vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a plísní), které vyžaduje přerušování léčby nebo další vhodná opatření. Je nezbytné opakované hodnocení zdravotního stavu pacienta.

Interference s laboratorními testy

Při užívání ceftazidimu nejsou ovlivněny testy na glykosurii založené na enzymatické bázi, ale může se objevit slabá interference (falešná pozitivita) s testy založenými na redukci mědi (Benedictův test, Fehlingův test, Clinitest).

Používání ceftazidimu nemá vliv na metodu stanovení kreatininu využívající alkalický pikrát. Pozitivní výsledek Coombsova testu při používání ceftazidimu u asi 5 % pacientů může interferovat s křížovým krevním testem.

Obsah sodíku

Důležité informace o pomocných látkách přípravku:

ALTECIM 1 g obsahuje 52 mg (2,26 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

ALTECIM 2 g obsahuje 104 mg (4,52 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s řízeným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze s probenecidem a furosemidem.

Souběžná aplikace vysokých dávek nefrotoxických léčivých přípravků může nepříznivě ovlivnit renální funkce (viz bod 4.4).

Chloramfenikol prokázal *in vitro* antagonistický účinek k ceftazidimu a dalším cefalosporinům. Klinický význam tohoto zjištění není znám, avšak plánuje-li se souběžná aplikace ceftazidimu s chloramfenikolem, je nutné vzít možnost antagonistického působení v úvahu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání ceftazidimu těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Ceftazidim je možné předepsat těhotným ženám pouze pokud přínos léčby převyšuje možné riziko.

Kojení

Ceftazidim se v malém množství vylučuje do mateřského mléka. Neočekává se však, že by v terapeutických dávkách ovlivňoval kojené dítě. Ceftazidim je možné používat v období kojení.

Fertilita

Žádné údaje nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však objevit nežádoucí účinky (např. závrat'), které mohou schopnost řídit a obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou eozinofilie, trombocytóza, flebitida nebo tromboflebitida při intravenózním podání, průjem, přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů, makulopapulární vyrážka nebo kopřivka, bolest a/nebo zánět po intramuskulární injekci a pozitivní výsledek Coombsova testu.

K určení frekvence častých a méně častých nežádoucích účinků byly použity údaje ze sponzorovaných i nesponzorovaných klinických studií. Frekvence všech dalších nežádoucích účinků byly stanoveny převážně pomocí údajů z hlášení po uvedení ceftazidimu na trh a ukazují spíše na četnost hlášení než na jejich skutečnou frekvenci. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle jejich klesající závažnosti. Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Velmi vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Infekce a infestace</i>		Kandidóza (včetně vaginitidy a orální kandidózy)		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Eozinofilie Trombocytóza	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anemie Lymfocytóza
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Anafylaxe (včetně bronchospasmu a/nebo hypotenze) (viz bod 4.4)
<i>Poruchy nervového systému</i>		Bolest hlavy Závrat'		Neurologické následky ¹ Parestezie
<i>Cévní poruchy</i>	Flebitida nebo tromboflebitida po intravenózním podání			

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Velmi vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Gastro-intestinální poruchy</i>	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibiotiky ² (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Přechodné elevace hodnot jednoho nebo více jaterních enzymů ³			Žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Makulopapulární vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioedém Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁴
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Přechodné zvýšení urey v krvi, dusíku močoviny v krvi a/nebo sérového kreatininu	Intersticiální nefritida Akutní renální selhání	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest a/nebo zánět po intramuskulárním podání	Horečka		
<i>Vyšetření</i>	Pozitivní Coombsův test ⁵			

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Velmi vzácné</i>	<i>Není známo</i>
¹ U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, u kterých nebyla dávka ceftazidimu vhodně snížena, byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonus, křeče, encefalopatii a kóma. ² Průjem a kolitida mohou souviset s <i>Clostridium difficile</i> a mohou se projevovat jako pseudomembranózní kolitida. ³ ALT, AST, LDH, GMT, alkalická fosfatáza. ⁴ Vzácně se vyskytla hlášení, kde byl DRESS dán do souvislosti s ceftazidimem. ⁵ Pozitivní výsledek Coombsova testu se objevil asi u 5 % pacientů a může interferovat s křížovým krevním testem.				

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování může vést k neurologickým následkům zahrnujícím encefalopatii, konvulze a kóma.

Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým nebyla vhodně snížena dávka ceftazidimu (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny ceftazidimu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci. Cefalosporiny třetí generace; ATC kód: J01DD02

Mechanismus účinku

Ceftazidim inhibuje syntézu stěny bakteriální buňky po navázání na protein vázající penicilin (PBP, penicillin binding protein). Výsledkem je přerušení biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykan), což vede k rozkladu bakteriální buňky a usmrcení bakterie.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

U cefalosporinů bylo prokázáno, že nejdůležitějším farmakokineticko-farmakodynamickým indexem, který koreluje s *in vivo* účinností, je procento dávkového intervalu, při kterém koncentrace nevázaného ceftazidimu zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) pro jednotlivé cílové druhy (tj. % T > MIC).

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na ceftazidim může být způsobena jedním nebo více z následujících mechanismů:

- hydrolýza beta-laktamázy. Ceftazidim může být účinně hydrolyzován širokospektrými beta-laktamázy (ESBL), včetně SHV skupiny ESBL, a chromozomálně kódovanými enzymy

(AmpC), které mohou být indukovány nebo trvale aktivovány u některých aerobních gramnegativních bakteriálních kmenů

- snížení afinity ceftazidimu k proteinům vázajícím penicilin (PBP)
- nepropustnost vnější membrány, která zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikroorganismech
- bakteriální efluxní pumpa

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ceftazidimu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiální citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky a v čase lišit. Je nutná místní informace o rezistenci, zvláště při léčbě těžkých infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití ceftazidimu je přinejmenším u některých typů infekcí sporné, je třeba se poradit s odborníkem.

Obvykle citlivé druhy
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <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. (další) <i>Providencia</i> spp.
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<p><i>Klebsiella</i> spp. (další) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Staphylococcus aureus</i>£ <i>Streptococcus pneumoniae</i>££ Viridující streptokoky</p>
<p><u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<p><u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Fusobacterium</i> spp.</p>
<p>Přirozeně rezistentní druhy</p>
<p><u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus</i> spp. včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.</p>
<p><u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Clostridioides difficile</i></p>
<p><u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides</i> spp. (mnohé kmeny <i>Bacteroides fragilis</i> jsou rezistentní)</p>
<p><u>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.</p>
<p>£ Meticillin-citlivý <i>S. aureus</i> se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny meticillin-rezistentní kmeny <i>S. aureus</i> jsou rezistentní i na ceftazidim. ££ U bakterie <i>S. pneumoniae</i>, který je středně citlivý nebo rezistentní na penicilin, lze očekávat alespoň sníženou citlivost na ceftazidim. + Vysoký podíl rezistence byl pozorován v jedné nebo více oblastech/zemích/regionech v rámci EU.</p>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání 500 mg a 1 g ceftazidimu je rychle dosaženo maximálních plazmatických hladin 18 a 37 mg/l. Pět minut po intravenózní bolusové injekci 500 mg, 1 g nebo 2 g jsou plazmatické

hladiny 46, 87 a 170 mg/l. Kinetika ceftazidimu je lineární v rozmezí jednorázových dávek 0,5 až 2 g podaných intravenózně nebo intramuskulárně.

Distribuce

Asi 10 % ceftazidimu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Koncentrací převyšujících minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro běžné patogeny lze dosáhnout v tělesných tkáních, tekutinách a sekretech, jako jsou kosti, srdce, žluč, sputum, komorový mok a synoviální, pleurální a peritoneální tekutina. Ceftazidim snadno prostupuje placentou a je vylučován do mateřského mléka. Penetrace ceftazidimu intaktní hematoencefalickou bariérou je slabá, takže v nepřítomnosti zánětu dosahuje v mozkomíšním moku nízkých hladin. Při meningitidě však ceftazidim dosahuje v mozkomíšním moku terapeutických koncentrací 4 až 20 mg/l, nebo i vyšších.

Biotransformace

Ceftazidim není metabolizován.

Eliminace

Po parenterálním podání klesají plazmatické hladiny s poločasem kolem 2 hodin. Ceftazidim je vylučován v nezměněné formě glomerulární filtrací do moči; během 24 hodin se touto cestou vyloučí 80 až 90 % podané dávky. Žlučí se vylučuje méně než 1 % podané dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminace ceftazidimu snížena a je třeba snížit dávku (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Lehká až středně těžká porucha funkce jater neměla u pacientů, kteří dostávali 2 g ceftazidimu intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dnů, na farmakokinetiku ceftazidimu žádný vliv za předpokladu, že nebyla přítomna porucha funkce ledvin (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Snížení clearance pozorované u starších pacientů bylo primárně způsobeno snížením renální clearance ceftazidimu souvisejícím s věkem. Průměrný eliminační poločas se po podání jednorázové dávky nebo při opakovaném dávkování 2 g 2x denně bolusovou injekcí i.v. po dobu 7 dnů u pacientů ve věku 80 let a starších pohyboval v rozmezí 3,5 až 4 hodiny.

Pediatrická populace

Po podávání 25 až 30 mg/kg nedonošeným i donošeným novorozencům se poločas ceftazidimu prodloužil o 4,5 až 7,5 hodiny. Ve věku od 2 měsíců se však již poločas pohyboval v rozmezí odpovídajícím dospělým pacientům.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity nebyly s ceftazidimem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Ceftazidim je méně stabilní v injekčním roztoku hydrogenuhličitanu sodného než v jiných roztocích k parenterálnímu podání. Jako rozpouštědlo se nedoporučuje. Ceftazidim nesmí být mísen ve stejném aplikačním setu nebo injekční stříkačce s aminoglykosidy. Po přidání vankomycinu k roztoku

ceftazidimu byla hlášena precipitace. Proto je vhodné mezi podáními těchto dvou látek propláchnout aplikační sety a infuzní linky.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek v injekční lahvičce

3 roky

Rekonstituované injekční lahvičky (pro intravenózní injekci nebo před naředěním pro infuzi)

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána za následujících podmínek:

4 hodiny při teplotě 25 °C a 2 dny při teplotě 5±3 °C, při použití vody pro injekci nebo 0,5 % nebo 1 % roztoku lidokainu jako rozpouštědla.

Naředěný roztok pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána za následujících podmínek:

- 4 hodiny při teplotě 25 °C a 2 dny při teplotě 5±3°C při rozpuštění v 0,9% roztoku chloridu sodného, Hartmannově roztoku, 10% roztoku dextransu v 5% roztoku glukózy, 10% roztoku dextransu v 0,9% roztoku chloridu sodného
- 4 hodiny při teplotě 25 °C a 2 dny při teplotě 5±3°C, při rozpuštění v roztoku natrium-laktátu (M/6) (pouze pro koncentrace 20 mg/ml až 40 mg/ml)
- 4 hodiny při teplotě 25 °C a 1 den při teplotě 5±3 °C při rozpuštění v 10% roztoku glukózy
- 6 hodin při teplotě 25 °C a 2 dny při teplotě 5±3°C při rozpuštění v 5% roztoku glukózy, 0,18% roztoku chloridu sodného + 4% roztoku glukózy.
- 6 hodin při teplotě 25 °C a 1 den při teplotě 5±3°C při rozpuštění v 0,45% roztoku chloridu sodného + 5% roztoku glukózy, 0,9% roztoku chloridu sodného + 5% roztoku glukózy 9 hodin při teplotě 25 °C a 2 dny při teplotě 5±3 °C při rozpuštění v 6% roztoku dextransu + 0,9% roztoku chloridu sodného (pouze pro koncentrace 20 mg/ml až 40 mg/ml)

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 2 dnů při teplotě 5±3 °C. Z mikrobiologického hlediska mají být rekonstituované a naředěné roztoky použity okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 12 hodin při teplotě

2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvičky z čirého skla třídy III uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem

Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při rozpouštění prášku se uvolňuje oxid uhličitý a vzniká přetlak. Malé bublinky oxidu uhličitého v připraveném roztoku ignorujte.

Pokyny pro rekonstituci

V dále uvedených tabulkách jsou uvedeny přidávané objemy a koncentrace roztoků, které lze použít v případě, že je požadováno rozdělení dávek.

Injekční roztoky

Podání	Potřebné množství přidávaného rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g		
Intramuskulární injekce	3 ml	260
Intravenózní bolusová injekce	10 ml	90
2 g		
Intravenózní bolusová injekce	10 ml	170

Poznámka:

Výsledný objem roztoku ceftazidimu v rekonstitučním médiu se zvyšuje v důsledku nezanedbatelného objemu samotného léčivého přípravku, což vede ke koncentracím v mg/ml uvedeným v tabulce výše.

Infuzní roztoky

Podání	Potřebné množství přidávaného rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g		
Intravenózní infuze	50 ml*	20
2 g		
Intravenózní infuze	50 ml*	40

* Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách

Poznámka:

Výsledný objem roztoku ceftazidimu v rekonstitučním médiu se zvyšuje v důsledku směšovacího faktoru léčivého přípravku, což vede ke koncentracím v mg/ml uvedeným v tabulce výše.

Roztoky mají barvu od světle žluté po jantarovou v závislosti na koncentraci, ředicím roztoku a použitých podmínkách uchovávání. V rámci uvedených doporučení není účinnost přípravku těmito barevnými odchylkami ovlivněna.

Ceftazidim v koncentracích mezi 1 mg/ml a 40 mg/ml je kompatibilní s následujícími roztoky:

- 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- injekční roztok natrium-laktátu (M/6)
- Ringerův infuzní roztok
- injekční roztok složeného natrium-laktátu (Hartmannův roztok)
- 5% injekční roztok glukózy
- 0,45% injekční chloridu sodného a 5% injekční roztok glukózy
- 0,9% injekční roztok chloridu sodného a 5% injekční roztok glukózy
- 0,18% injekční roztok chloridu sodného a 4% injekční roztok glukózy
- 10% injekční roztok glukózy
- 10% injekční roztok dextransu 40 v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného

- 10% injekční roztok dextransu 40 v 5% injekčním roztoku glukózy
- 6% injekční roztok dextransu 70 v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného

Ceftazidim v koncentracích uvedených výše v tabulce může být naředěn pro intramuskulární podání 0,5% nebo 1% roztokem lidokainu.

Příprava roztoků pro bolusovou injekci

1. Propíchněte jehlou injekční stříkačky uzávěr injekční lahvičky a vstříkněte doporučený objem rozpouštědla. Vakuum může napomáhat vstříknutí rozpouštědla. Vytáhněte injekční jehlu.
2. Třeptejte injekční lahvičkou, aby se prášek rozpustil: při rozpuštění se uvolní oxid uhličitý a během 1 až 2 minut vznikne čirý roztok.
3. Obrátte injekční lahvičku dnem vzhůru. Jehlou injekční stříkačky s úplně stlačeným pístem propíchněte uzávěr lahvičky a natáhněte celý objem roztoku do injekční stříkačky (tlak v lahvičce může usnadnit nasátí). Ujistěte se, že jehla zůstala v roztoku a nedostala se do prostoru nad roztokem. Odebraný roztok může obsahovat malé bublinky oxidu uhličitého, kterým není třeba věnovat pozornost.

Tyto připravené roztoky mohou být podávány přímo do žíly nebo zavedeny do kanyly intravenózního setu, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Ceftazidim je kompatibilní s výše uvedenými intravenózními roztoky.

Příprava roztoků pro intravenózní infuzi

K přípravě použijte celkem 50 ml kompatibilního rozpouštědla (uvedené výše), přidávaných ve DVOU krocích, jak je uvedeno níže.

1. Propíchněte jehlou injekční stříkačky uzávěr injekční lahvičky a vstříkněte 10 ml rozpouštědla.
2. Vytáhněte jehlu a protřeptejte lahvičku, aby vznikl čirý roztok.
3. Nezavádějte jehlu k uvolnění plynu, dokud se prášek nerozpustí. Uzávěr lahvičky propíchněte jehlou k uvolnění plynu, abyste uvolnili vnitřní tlak.
4. Přeneste rekonstituovaný roztok do konečného aplikačního roztoku (např. do minivaku nebo soupravy typu byreta) o celkovém objemu 50 ml a podávejte intravenózní infuzi po dobu 15 až 30 minut.

Poznámka: Aby byla zachována sterilita přípravku, je důležité, aby jehla k uvolnění plynu nebyla zavedena uzávěrem lahvičky, dokud se prášek nerozpustí.

Jakýkoli zbytkový roztok antibiotika zlikvidujte.

Pouze pro jednorázové použití.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

ALTECIM 1 g: 15/090/23-C

ALTECIM 2 g: 15/091/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2025