

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidim Kabi 1 g prášek pro injekční roztok
Ceftazidim Kabi 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftazidim Kabi 1 g prášek pro injekční roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftazidimu (jako pentahydrát ceftazidimu).

Ceftazidim Kabi 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu (jako pentahydrát ceftazidimu).

Pomocná látka: Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mmol (52 mg) sodíku pro Ceftazidim Kabi 1 g.
Pomocná látka: Tento léčivý přípravek obsahuje 4,6 mmol (104 mg) sodíku pro Ceftazidim Kabi 2 g.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.
Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Popis přípravku: *Bílý až nažloutlý prášek.*

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Ceftazidim je indikován k léčbě níže uvedených infekčních onemocnění u dospělých i dětí včetně novorozenců (tj. 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 jakoukoli z infekcí zmíněných výše, nebo u které je podezření, že souvisí s jakoukoli z těchto infekcí.

Ceftazidim lze u pacientů s 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, které způsobují dané onemocnění, nespadlo do jeho spektra účinnosti, podávat společně s dalšími antibakteriálními přípravky.

Je třeba věnovat pozornost standardizovaným doporučením léčby (oficiálním pokynům), týkajících se vhodného užívání antibiotických přípravků.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1: Dospělí a děti ≥ 40 kg

Intermitentní podávání	
Infekce	Dávka, kterou je třeba aplikovat
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	
Bakteriémie*	
Infekce kostí a kloubů	
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	1-2 g každých 8 hodin
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
Komplikované infekce močových cest	
Peroperační profylaxe u transuretrální resekce prostaty (TURP)	1 g při úvodu do anestezie a druhá dávka při odstranění katetru
Chronický hnisavý zánět středouší	1 g až 2 g každých 8 hodin
Otitis externa maligna	
Kontinuální infuze	
Infekce	Dávka, kterou je třeba aplikovat
Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4 až 6 g každých 24 hodin ¹
Nozokomiální pneumonie	
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
Bakteriální meningitida	
Bakteriémie*	
Infekce kostí a kloubů	
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	

¹ U dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi byla použita dávka 9 g/den bez nežádoucích účinků.

* Souvisí-li s jakoukoli z infekcí shrnutých v bodě 4.1, nebo je-li podezření, že může mít souvislost s jakoukoli z těchto infekcí.

Tabulka 2: Děti < 40 kg

Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg	Infekce	Obvyklá dávka
Intermitentní podávání		
	Komplikované infekce močových cest	100-150 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Chronický hnisavý zánět středouší	
	Otitis externa maligna	
	Děti s neutropenií	150 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách; maximální dávka 6 g/den
	Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
	Bakteriální meningitida	
	Bakteriémie*	
	Infekce kostí a kloubů	100-150 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
	Komplikované intraabdominální infekce	
	Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
Kontinuální infuze		
	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	
	Bakteriémie*	
	Infekce kloubů a kostí	
	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	Nasycovací dávka 60-100 mg/kg, poté infuze s dávkou 100-200 mg/kg/den, maximální dávka 6 g/den
	Komplikované intraabdominální infekce	
	Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
Novorozenci a kojenci < 2 měsíce	Infekce	Obvyklá dávka
Intermitentní podávání		
	Většina infekcí	25-60 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách ¹

¹ U novorozenců a kojenců < 2 měsíce může být sérový poločas ceftazidimu 3-4násobně delší než u dospělých pacientů.

* Souvisí-li s jakoukoli z infekcí shrnutých v bodě 4.1, nebo je-li podezření, že může mít souvislost s jakoukoli z těchto infekcí.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ceftazidimu podávaného ve formě kontinuální infuze novorozencům a kojencům ≤ 2 měsíců nebyla zatím stanovena.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že u starších pacientů dochází v souvislosti s věkem ke snížení clearance ceftazidimu, neměla by 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 mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí. U pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí 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 clearance kreatininu:

Tabulka 3: Doporučené udržovací dávky ceftazidim u pacientů s poruchou funkce ledvin - intermitentní infuze

Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná hodnota kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Doporučená jednotlivá dávka ceftazidimu (g)	Frekvence dávkování (hodinový interval)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15-6	350-500 (2,3-4,0)	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

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

Tabulka 4: Doporučené udržovací dávky ceftazidim u poruchy funkce ledvin - kontinuální infuze

Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná hodnota kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frekvence dávkování (hodinový interval)
-------------------------------	---	---

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

Výběru 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 hmotností < 40 kg nebyla zatím stanovena. 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 (lean body mass).

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 tabulce 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 arterio-venózní hemodialýze nebo vysokoprůtokové (high-flux) hemofiltraci na jednotkách intenzivní péče: 1 g buď jako jednotlivá dávka nebo v rozdělených dávkách. Při nízkoprůtokové (low-flux) hemofiltraci je třeba postupovat podle doporučení pro poruchu funkce ledvin.

U pacientů na veno-venózní hemofiltraci a veno-venózní hemodialýze se postupuje podle doporučeného dávkování v tabulce níže.

Tabulka 5: Doporučené dávkování u kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) při rychlosti přítoku dialyzátu (ml/min) ¹ :			
	5	16,7	33,3	500
0	250	250	500	500
5	250	250	500	750
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	500

¹ Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

Tabulka 6: Pokyny pro dávkování u kontinuální veno-venózní 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

Ceftazidim se podává intravenózně (injekčním bolusem nebo infuzí), nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. gluteus maximus* nebo laterální část stehna. Roztoky ceftazidimu se může podávat přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky.

Standardní doporučený způsob podání je pomocí intravenózní intermitentní injekce nebo kontinuální infuze. Intramuskulární podání je třeba zvážit pouze v případech, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

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

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na ceftazidim, na kterýkoli jiný cefalosporin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je kontraindikován u pacientů se známou těžkou hypersenzitivitou (např. anafylaktickou reakcí) na kterékoli beta-laktamové antibiotikum (penicilin, monobaktamy nebo karbapenemy).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

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

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

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 nežádoucí účinky, 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 by byly 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-laktamázi (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 užíváním antibiotik nebo pseudomembranózní kolitida byla zaznamenána 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 *Clostridium difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

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

Funkce ledvin/porucha funkce ledvin

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

Ceftazimid 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 bod 4.2 a 4.8).

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).

Užívání ceftazidimu nemá vliv na metodu stanovení kreatininu využívající alkalický pikrát.

Pozitivní výsledek Coombsova testu při užívání ceftazidimu u asi 5 % pacientů může interferovat s křížovým krevním testem.

Důležité informace o složkách přípravku Ceftazidim Kabi:

Ceftazidim Kabi 1 g:

Tento léčivý přípravek obsahuje 52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ceftazidim Kabi 2 g:

Tento léčivý přípravek obsahuje 104 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 5,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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 nefrotoických 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

Jsou k dispozici pouze omezené údaje užívání ceftazidimu u těhotných žen. 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 během 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. závrať), 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 jaterních enzymů, makulopapulózní 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 přípravku na trh a ukazují spíše na hlásivost než na jejich skutečnou frekvenci. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle jejich klesající závažnosti. Pro klasifikaci frekvence byla použita následující úmluva:

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 $< 1/1000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\ 000$)
Není známo	(z dostupných údajů nelze stanovit)

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Kandidóza (včetně vaginitidy a orální kandidózy)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie Trombocytóza	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anémie Lymfocytóza
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (včetně bronchospazmu a/nebo hypotenze) (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať		Neurologické klinické následky ¹ Parestézie

Cévní poruchy	Flebitida nebo tromboflebitida při intravenózním podání			
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibiotiky ² (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest	Přechodné elevace jednoho nebo více jaterních enzymů ³			Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Makulopapulózní vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioneurotický edém, DRESS ⁵ , akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy ledvin a močových cest		Přechodné zvýšení urey v krvi, dusíku močoviny v krvi a/nebo sérového kreatininu	Intersticiální nefritida Akutní renální selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest a/nebo zánět po intramuskulárním podání	Horečka		
Vyšetření	Pozitivní Coombsův test ⁴			

¹ U pacientů s poruchou funkce 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 *Clostridium difficile* a mohou se projevat jako pseudomembranózní kolitida

³ ALT, AST, LDH, GMT, alkalická fosfatáza.

⁴ Pozitivní výsledek Coombsova testu se objevil asi u 5 % pacientů a může interferovat s křížovým krevním testem.

⁵ Vzácně se vyskytla hlášení, kde byl DRESS syndrom spojován s ceftazidimem.

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:

4.9. Předávkování

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

Príznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým nebyla vhodně snížena dávka. (viz bod 4.2 a 4.3).

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.

Vztah FK/FD

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 vůči ceftazidimu může být způsobena jedním nebo více z následujících mechanismů:

- hydrolýza beta-laktamázami. Ceftazidim může být účinně hydrolyzován širokospektrými beta-laktamázami (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, které zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikroorganismech
- bakteriální efluxní transmembránová pumpa

Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC), které umožňují oddělit citlivé patogeny od rezistentních, jsou dle EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) následující:

Mikoorganismy	Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty ²	≤ 4	8	> 8

S=citlivý, I=intermediální, R=rezistentní.

- ¹ Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence související s léčbou vysokými dávkami (2 g x 3).
- ² Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence, které nejsou druhově specifické, byly určeny převážně na základě údajů PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Používají se u druhů, které nejsou zmíněny v tabulce nebo v dodatcích.

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.

ČASTO CITLIVÉ DRUHY
Grampozitivní aerobní mikroorganismy <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Gramnegativní aerobní mikroorganismy <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (další)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Druhy, u nichž může být problém se získanou rezistencí</u>
Gramnegativní aerobní mikroorganismy <i>Acinetobacter baumannii</i> £+ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (další)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
Grampozitivní aerobní mikroorganismy: <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ££ Viridující streptokoky
Grampozitivní anaerobní mikroorganismy: <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Gramnegativní anaerobní mikroorganismy: <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Přirozeně rezistentní organismy</u>
Grampozitivní aerobní mikroorganismy <i>Enterococcus spp. včetně Enterococcus faecalis a Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
Grampozitivní anaerobní mikroorganismy: <i>Clostridium difficile</i>
Gramnegativní anaerobní mikroorganismy: <i>Bacteroides spp. (většina kmenů Bacteroides fragilis je rezistentních).</i>
Další <i>Chlamydia spp.</i>

Mycoplasma spp.
Legionella spp.

£ Methicillin-citlivý *S.aureus* se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny methicillin-rezistentní kmeny *S.aureus* jsou rezistentní i na ceftazidim.

££ U *S.pneumonie*, který je středně citlivý nebo rezistentní na penicilin, lze očekávat alespoň sníženou citlivost na ceftazidim.

+ Vysoký podíl rezistence byl pozorován v jedné nebo více oblastí/zemí/regionů v rámci EU.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání je rychle dosaženo následujících maximálních plazmatických hladin: 37 mg/l po podání dávky 1 g. Pět minut po nitrožilní bolusové injekci jsou hladiny v séru následující: 87 mg/l po podání dávky 1 g a 170 mg/l po podání dávky 2 g. Kinetika ceftazidimu je po jednorázové dávce v rozmezí 0,5 až 2 g podané intravenózně nebo intramuskulárně lineární.

Distribuce

Méně než 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 v organismu metabolizován.

Eliminace

Po parenterálním podání klesají plazmatické hladiny s poločasem kolem 2 h. Ceftazidim je vylučován v metabolicky nezměněné, účinné formě glomerulární filtrací do moči; během 24 h 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

Mírná až středně těžká jaterní dysfunkce neměla u pacientů, kteří užívali 2 g ceftazidimu intravenózně každých 8 hodin po dobu 5 dnů, na farmakokinetiku ceftazidimu žádný vliv za předpokladu, že nebyla přítomná porucha renálních funkcí (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 2 x denně bolusovou injekcí i.v. po dobu 7 dnů u pacientů ve věku 80 let a starších pohyboval v rozmezí 3,5 až 4 hodin.

Pediatrická populace

Po podávání 25-30 mg/kg nedonošeným i donošeným novorozencům se poločas ceftazidimu prodloužil o 4,5 až 7,5 hodiny. Od 2 měsíců věku 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, reprodukční a vývojové 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 se nemá mísit s roztoky s pH vyšším než 7,5, např. s injekčním roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Ceftazidim a aminoglykosidy nesmí být míseny v injekčním roztoku z důvodu možného vysrážení.

Aby nedošlo k vysrážení, musí se kanyly a katetry pro intravenózní podání mezi podáním ceftazidimu a vankomycinu propláchnout fyziologickým roztokem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaný roztok: chemická a fyzikální stabilita byla prokázána až do 6 h při 25 °C a 12 hodin při 5 °C po rozpuštění přípravku s vodou na injekci, s 1% roztokem lidokainu, s 0,9% roztokem chloridu sodného, Ringer laktátem a 10% roztokem glukózy. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte injekční lahvičku/lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ceftazidim Kabi 1 g prášek pro injekční roztok

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu II uzavřená pryžovou zátkou typu I s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení:

1 x 10 ml injekční lahvička

10 x 10 ml injekčních lahviček

Ceftazidim Kabi 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Lahvička z bezbarvého skla typu II, uzavřená pryžovou zátkou typu I s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení:

1 x 50 ml lahvička

10 x 50 ml lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Intravenózní podání – injekce

Pro přímé intermitentní intravenózní podání musí být ceftazidim rekonstituován vodou na injekci (viz tabulka níže). Roztok je nutné podávat pomalu přímo do žíly po dobu až 5 minut nebo prostřednictvím setu.

Intramuskulární podání (pro 1 g):

Ceftazidim se má rekonstituovat vodou na injekci nebo roztokem lidokain-hydrochloridu 10 mg/ml (1%), jak je uvedeno v tabulce níže. Před rekonstitucí ceftazidimu s lidokainem je nutno vzít v úvahu informace pro lidokain.

Intravenózní podání – infuze (viz bod 4.2):

Pro intravenózní infuzi se rekonstruuje 2 g infuzní lahvička s 10 ml vody na injekci (bolus) a 50 ml vody na injekci (intravenózní infuze) nebo s některým kompatibilním intravenózním roztokem. Podávání intravenózní infuzí má trvat 15–30 minut. Intermitentní intravenózní infuze podávána setem s Y-spojku může být doplněna kompatibilními roztoky. Nicméně během infuze roztoku obsahujícího ceftazidim je vhodné přerušit podávání jiného roztoku

Všechny velikosti lahviček přípravku Ceftazidim Kabi se dodávají se sníženým tlakem uvnitř. Při rozpouštění přípravku se uvolňuje oxid uhličitý a vzniká přetlak. Bublínky oxidu uhličitého v rekonstituovaném roztoku nejsou na závadu.

Návod k rekonstituci

V tabulce jsou uvedeny přidávané objemy a koncentrace roztoků, které lze použít v případě, kdy je nutné rozdělení dávek.

Velikost injekční lahvičky/lahvičky	Potřebné množství rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
<u>Ceftazidim Kabi 1 g prášek pro injekční roztok</u>		
1 g	Intramuskulární injekce	3 ml
	Intravenózní bolusová injekce	10 ml
<u>Ceftazidim Kabi 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok</u>		
2 g	Intravenózní bolusová injekce	10 ml
	Intravenózní infuze	50 ml*

* Poznámka: Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách

Kompatibilní intravenózní roztoky:

U koncentrací ceftazidimu mezi 90 mg/ml a 260 mg/ml a 40 mg/ml a 170 mg/ml se přípravek Ceftazidim Kabi prášek pro injekci může míchat v běžně užívaných infuzních roztocích:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok)
- roztok Ringer laktátu
- roztok glukózy 100 mg/ml (10%)

Při rekonstituci pro intramuskulární použití může být přípravek Ceftazidim Kabi také rozpuštěn s roztokem lidokainu 10 mg/ml (1%).

Jestliže je ceftazidim rozpuštěn, uvolňuje se oxid uhličitý a vzniká přetlak. Pro jednodušší použití se doporučuje technika rekonstituce, tak jak je popsána níže.

Instrukce pro rekonstituci:

Pro Ceftazidim Kabi 1 g i.m/i.v:

Návod k přípravě roztoků pro intravenózní bolusovou injekci

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr injekční lahvičky a vstříkněte do injekční lahvičky doporučený objem rozpouštědla. Podtlak může usnadnit vstříknutí rozpouštědla. Vyjměte injekční jehlu.
2. Třeptejte injekční lahvičkou, aby došlo k rozpuštění obsahu. Při rozpouštění se uvolňuje oxid uhličitý. Roztok bude čirý za 1 až 2 minuty.
3. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru. Jehlou injekční stříkačky s úplně stlačeným pístem propíchněte uzávěr injekční lahvičky a natáhněte všechnen roztok z injekční lahvičky do stříkačky (přetlak v injekční lahvičce může usnadnit natahování roztoku). Dbejte na to, aby otvor jehly stále zůstal v roztoku a nezanořil se do prostoru nad hladinou roztoku. Natažený roztok může obsahovat bublinky oxidu uhličitého, kterým není třeba věnovat pozornost.

Roztok lze podávat přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Ceftazidim je kompatibilní se shora uvedenými intravenózními roztoky.

Pro Ceftazidim Kabi 2 g lahvičky.

Návod k přípravě roztoků pro intravenózní infuzi z ceftazidimu ve standardních lahvičkách (mini-vak nebo infuzní set s byretou)

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky 10 ml rozpouštědla
2. Vyjměte injekční jehlu ven a protřepávejte obsah lahvičky, dokud nevznikne čirý roztok.
3. Nepropichujte uzávěr protipřetlakovou jehlou dříve, než dojde k úplnému rozpuštění přípravku. Propíchněte uzávěr lahvičky protipřetlakovou jehlou, která vyrovná přetlak uvnitř lahvičky.
4. Rekonstituovaný roztok přeneste do konečného transportního média (např. mini-vak nebo infuzní set s byretou) tak, aby byl celkový objem alespoň 50 ml a podávejte pomocí intravenózní infuze po dobu 15 až 30 minut.

UPOZORNĚNÍ: Pro zachování sterility přípravku je důležité, aby se uzávěr injekční lahvičky/lahvičky nepropichoval protipřetlakovou jehlou dříve, než dojde k úplnému rozpuštění prášku na čirý roztok.

Ředění se musí provádět za aseptických podmínek.

Pouze k jednorázovému použití.

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

Roztok se může používat pouze tehdy, jestliže je čirý a neobsahuje částice.

Bez bakteriálních endotoxinů.

Roztoky jsou světle žluté až žlutohnědé v závislosti na použité koncentraci, rozpouštědle a podmínkách uchovávání. Při doporučeném použití není účinek přípravku těmito změnami barvy ovlivněn.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ceftazidim Kabi 1 g: 15/296/09-C

Ceftazidim Kabi 2 g: 15/297/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 4. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 6. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 10. 2024