

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidim AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Ceftazidim AptaPharma 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftazidim AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum 1 g (jako ceftazidimum pentahydricum).

Ceftazidim AptaPharma 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum 2 g (jako ceftazidimum pentahydricum).

Pomocné látky se známým účinkem

Ceftazidim AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 52,44 mg (2,28 mmol) sodíku.

Ceftazidim AptaPharma 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 104,88 mg (4,56 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční /infuzní roztok.

Popis přípravku: bílý až nažloutlý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

Ceftazidim AptaPharma 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 způsobena bakteriální infekcí.

Prevence

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, dospívající a děti ≥ 40 kg

<i>Intermitentní podávání</i>	
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	
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 g až 2 g každých 8 hodin
Otitis externa maligna	
<i>Kontinuální infuze</i>	
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 Infuze jakékoli jednotky rozpuštěného léčiva nesmí trvat déle než 9 h (viz bod 6.3). Proto by po rekonstituci měla být jednotková dávka v infuzní tekutině
Nozokomiální pneumonie	
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
Bakteriální meningitida	
Bakteriemie*	
Infekce kostí a kloubů	
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	

Komplikované intraabdominální infekce	podána během 9 h, např. pro 8 g denně: 2 g zaváděcí dávky a následně 2 g kontinuální infuzí každých 8 h.
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 < 40kg

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	
	Bakteriemie*	
	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	
	Bakteriemie*	
	Infekce kloubů a kostí	
	Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
	Komplikované intraabdominální infekce	
	Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
Novorozenci a kojenci <	Infekce	

2 měsíce		
<i>Intermittentní podávání</i>		
	Většina infekcí	25-60 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách l
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 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 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 renálních funkcí 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 ceftazidimu u pacientů s poruchou renálních funkcí - intermitentní infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná hodnota kreatininu v séru μmol/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 (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

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 ceftazidimu u poruchy renálních funkcí - kontinuální infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu	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 renálních funkcí a s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly zatím stanoveny. Doporučuje se pečlivé klinické sledování bezpečnosti a účinnosti.

Pokud se dětem s poruchou renálních funkcí 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 každém hemodialyzačním sezení je třeba znovu podat udržovací dávku ceftazidimu, jak je doporučeno v tabulkách 3 a 4 výše.

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 renálních funkcí.

U pacientů na veno-venózní hemofiltraci a veno-venózní hemodialýze se postupuje podle doporučeného dávkování v tabulkách 5 a 6 níže.

Tabulka 5: Doporučené dávkování u kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Reziduální renální funkce (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.

Tabulka 6: Pokyny pro dávkování u kontinuální veno-venózní hemodialýzy

Reziduální renální funkce (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) při rychlosti přítoku dialyzátu (ml/min) ¹ :					
	1,0 litru/h			2,0 litru/h		
	Rychlost ultrafiltrace (litr/h)			Rychlost ultrafiltrace (litry/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.

Přípravek Ceftazidim AptaPharma 1g se podává intravenózně (injekčním bolusem nebo infuzí), nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. glutei maximi* nebo laterální část stehna. Přípravek Ceftazidim AptaPharm 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 případě, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

Přípravek Ceftazidim AptaPharma 2 g se podává intravenózní injekcí nebo infuzí. Přípravek Ceftazidim AptaPharma se může podávat přímo do žíly nebo infuzí, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Standardní doporučená cesta podání je intravenózní intermitentní injekce nebo intravenózní kontinuální infuze.

4.3 Kontraindikace

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

Anamnéza těžké hypersenzitivity (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamové antibakteriální látky (peniciliny, monobaktamy a 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 reakcí na ceftazidim, jiná cefalosporinová antibiotika nebo na jakákoli beta-laktamová antibiotika. Pacientům s anamézou méně závažné hypersenzitivní reakce na jiná beta-laktamová antibiotika je nutné věnovat zvláštní pozornost.

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 hydrolyze 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 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 přerušování léčby ceftazidimem a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridium difficile*. Nesmí 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 renálních funkcí snížit jeho dávku. Pacienty s poruchou renálních funkcí je třeba pečlivě monitorovat s ohledem na bezpečnost i účinnost. Pokud nebyly u pacientů s poruchou renálních funkcí dávky sníženy, byly občas zaznamenány neurologické následky (viz body 4.2 a 4.8).

Přerůstání necitlivých organismů

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

Používání ceftazidimu neovlivňuje 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.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

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.

Důležité informace o složkách přípravku Ceftazidim AptaPharma

Sodík

Ceftazidim AptaPharma 1 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 52,44 mg sodíku v 1,0 g, což odpovídá 2,62 % doporučeného denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ceftazidim AptaPharma 2 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 104,88 mg sodíku ve 2,0 g, což odpovídá 5,24 % doporučeného 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 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

K dispozici jsou pouze omezené údaje používání 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, 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 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 $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (frekvence 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	Eozinofilie, 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 , parestezie
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	Makulopapulární vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, angioedém, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁴ , 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 ⁵			

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 bakterií *Clostridium difficile* a mohou se projevovat jako pseudomembranózní kolitida
3. ALT, AST, LDH, GGT, alkalická fosfatáza.
4. Vzácně se vyskytla hlášení, kde byl DRESS syndrom spojován s ceftazididem.
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: 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 renálních funkcí, 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: Jiná beta-laktamová antibiotika, 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:

- hydrolyza 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 vázajícímu penicilin (PBP)
- nepropustnost vnější membrány, které zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikoorganismech
- bakteriální efluxní transmembránová pumpa

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (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.

Často citlivé druhy

Grampozitivní aerobní mikoorganismy:

Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae

Gramnegativní aerobní mikroorganismy:

Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis

Proteus spp. (další)
Providencia spp.

Druhy, u nichž může být problém se získanou rezistencí

Gramnegativní aerobní mikroorganismy:

Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella spp. (další)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Morganella morganii

Grampozitivní aerobní mikroorganismy:

Staphylococcus aureus *
Streptococcus pneumoniae **
Viridující streptokoky

Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:

Fusobacterium spp.

Přirozeně rezistentní organismy

Grampozitivní aerobní mikroorganismy:

Enterococcus spp. včetně *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium*
Listeria spp.

Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:

Clostridium difficile

Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:

Bacteroides spp. (většina kmenů *Bacteroides fragilis* je rezistentních).

Další

Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.

*Meticilin-citlivý *S. aureus* se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny meticilin-rezistentní kmeny *S. aureus* jsou rezistentní i na ceftazidim.

**U *S. pneumoniae*, 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání je rychle dosaženo následujících maximálních plazmatických hladin: 18 mg/l po podání dávky 500 mg a 37 mg/l po podání dávky 1 g. Pět minut po nitrožilní bolusové injekci jsou hladiny v séru následující: 46 mg/l po podání dávky 500 mg, 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 renálních funkcí 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 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 až 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

Přípravek Ceftazidim AptaPharma je v injekci hydrogenuhličitanu sodného méně stabilní než v jiných intravenózních roztocích. Nedoporučuje se jako ředidlo. Ceftazidim AptaPharma a aminoglykosidy se nesmí podávat stejným aplikačním setem nebo stříkačkou. Bylo hlášeno vysrážení u vankomycinu přidaného do ceftazidimu v roztoku. Aby nedošlo k vysrážení, musí se podávací sety a katetry pro intravenózní podání mezi podáním těchto dvou přípravků propláchnout.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené lahvičky: 3 roky.

Po rekonstituci/naředění pro intravenózní podání: do 24 hodin. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po rekonstituci/naředění přípravku Ceftazidim AptaPharma 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok pro intramuskulární podání: Připravený roztok má být použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci / naředění:

Chemická a fyzikální stabilita při použití roztoku rekonstituovaného/ naředěného pro intravenózní podání byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný/ naředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemají být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ceftazidim AptaPharma 1g prášek pro injekční/infuzní roztok je balen v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy III, o objemu 10 ml s tmavě šedou zátkou z bromobutylové pryže (typ I) a s hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

Ceftazidim AptaPharma 2g prášek pro injekční/infuzní roztok je balen v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy III, o objemu 50 ml s tmavě šedou zátkou z bromobutylové pryže (typ I) a s hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na rekonstituci

V tabulkách 7 a 8 jsou uvedeny přidávané objemy a koncentrace roztoků, které lze použít v případě, kdy je nutné rozdělení dávek.

Tabulka 7: Prášek pro injekční roztok

Velikost lahvičky	Způsob podání	Objem rozpouštědla, který je třeba přidat (ml)	Přibližná koncentrace vzniklého roztoku (mg/ml)
1 g	Intramuskulární injekce	3	260
	Intravenózní bolusová injekce	10	90
2 g	Intravenózní bolusová injekce	10	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.

Ceftazidim v koncentraci 90 mg/ml je kompatibilní s:

- vodou pro injekci
- injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)

Tabulka 8: Prášek pro infuzní roztok

Velikost lahvičky	Způsob podání	Objem rozpouštědla, který je třeba přidat (ml)	Přibližná koncentrace vzniklého roztoku (mg/ml)
1 g	Intravenózní infuze	50*	20
2 g	Intravenózní infuze	50*	40

*Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách

Poznámka:

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

Barva připravených roztoků může být od světle žluté po jantarovou v závislosti na výsledné koncentraci, ředidlech a podmínkách uchovávání. V rámci uvedených doporučení není účinnost produktu nepříznivě ovlivněna těmito barevnými změnami.

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

- injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- Ringer laktát pro injekci
- Hartmannův roztok
- 5% glukóza pro injekci
- 0,225% chlorid sodný a 5% glukóza
- 0,45% chlorid sodný a 5% glukóza
- 0,9% chlorid sodný a 5% glukóza

- 0,18% chlorid sodný a 4% glukóza
- 10 % glukóza pro injekci
- Dextran 40 pro injekci 10% v 0,9% chloridu sodném pro injekci
- Dextran 40 pro injekci 10% v 5% glukóze
- Dextran 70 pro injekci 6% v 0,9% chloridu sodném pro injekci
- Dextran 70 pro injekci 6% v 5% glukóze

Ceftazidim v koncentracích mezi 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml je kompatibilní s intraperitoneálním dialyzačním roztokem (laktát).

Ceftazidim v koncentracích podrobně uvedených v tabulce 7 může být naředěn pro intramuskulární použití injekcí 0,5% nebo 1% lidokain-hydrochloridu.

Příprava roztoku pro bolusovou injekci

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte doporučený objem rozpouštědla. Podtlak může usnadnit vstup ředícího média. Vyjměte jehlu stříkačky.
2. Třeptejte injekční lahvičkou, aby došlo k rozpuštění obsahu. Při rozpouštění se uvolňuje oxid uhličitý a během 1 až 2 minut se vytvoří čirý roztok.
3. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru. Zcela zatlačte píst stříkačky, propíchněte jehlou uzávěr lahvičky a natáhněte celý objem roztoku do stříkačky (tlak v lahvičce může usnadnit odebrání). Zajistěte, aby jehla zůstala v roztoku a nevnikla do prostoru nad hladinou roztoku. Odebraný roztok může obsahovat malé bubliny oxidu uhličitého, kterým není třeba věnovat pozornost.

Tyto roztoky mohou být podávány přímo do žíly nebo mohou být podávány přes podávací sety, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Ceftazidim je kompatibilní s výše uvedenými intravenózními roztoky.

Příprava roztoků pro intravenózní infuzi ceftazidimu ve standardní injekční lahvičce (mini-vak nebo infuzní set s byretou):

Použijte 50 ml kompatibilních rozpouštědel (uvedených výše), přidaných ve dvou stupních, jak je uvedeno níže.

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky 10 ml rozpouštědla.
2. Vytáhněte 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 produktu je důležité, aby protipřetlaková jehla nebyla zasunuta uzávěrem lahvičky dříve, než se přípravek rozpustí.

Veškerý zbytek roztoku antibiotika má být zlikvidován.

Roztoky přípravku Ceftazidim AptaPharma mají barvu od světle žluté po jantarovou. Roztok má být čirý a prakticky bez částic.

Pouze pro jednorázové použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ceftazidime AptaPharma 1g: 15/214/18-C

Ceftazidime AptaPharma 2g: 15/532/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Ceftazidime AptaPharma 1 g: 14.1.2020

Ceftazidime AptaPharma 2 g: 9.11.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2024