

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidim MIP 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok (IM/IV)

Ceftazidim MIP 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok (IV)

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftazidim MIP 1 g: jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum 1 g (jako ceftazidimum pentahydricum).  
Ceftazidim MIP 2 g: jedna injekční lahvička obsahuje ceftazidimum 2 g (jako ceftazidimum pentahydricum).

Pomocná látka se známým účinkem:

Ceftazidim MIP 1 g: uhličitan sodný, odpovídá asi 52 mg sodíku v jedné injekční lahvičce

Ceftazidim MIP 2 g: uhličitan sodný, odpovídá asi 104 mg sodíku v jedné injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Ceftazidim MIP 1 g: Prášek pro injekční/infuzní roztok (IM/IV)

Ceftazidim MIP 2 g: Prášek pro injekční/infuzní roztok (IV)

Bílý nebo světle žlutý prášek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ceftazidim MIP 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 peroperační 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  $\geq 40$  kg

<b>Intermitentní podávání</b>	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba aplikovat</i>
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	100 až 150 mg/kg/den každých 8 hodin; maximální dávka 9 g/den <sup>1</sup>
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
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	
<b>Kontinuální infuze</b>	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba aplikovat</i>
Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4 až 6 g každých 24 hodin <sup>1</sup>
Nozokomiální pneumonie	
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
Bakteriální meningitida	
Bakteriemie*	
Infekce kostí a kloubů	
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
<sup>1</sup> 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

<i>Kojenci a batolata &gt; 2 měsíce a děti &lt; 40 kg</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>
<b>Intermitentní podávání</b>		
	Komplikované infekce močových cest	

	Chronický hnisavý zánět středouší	100-150 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách, maximální dávka 6 g/den
	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	
<b>Kontinuální infuze</b>		
	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	
<i>Novorozenci a kojenci ≤ 2 měsíce</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>
<b>Intermitentní podávání</b>		
	Většina infekcí	25-60 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách <sup>1</sup>
<sup>1</sup> 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 přípravku ceftazidim 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, 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 clearance kreatininu:

Tabulka 3: Doporučené udržovací dávky přípravku Ceftazidim MIP 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 (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 přípravku Ceftazidim MIP u poruchy renálních funkcí – 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 přípravku ceftazidim 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).

### Haemodialýza

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 při 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 renální funkce (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) pro rychlost ultrafiltrace (ml/min) <sup>1</sup> :			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

<sup>1</sup> 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) <sup>1</sup> :					
	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

<sup>1</sup> Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

### **Způsob podání**

Přípravek Ceftazidim MIP 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 MIP 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.

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

Přípravek Ceftazidim MIP 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 hypersenzitivním reakcím, je nutné léčbu ceftazidimem okamžitě přerušit a zahájit příslušná lékařská opatření.

Před zahájením terapie přípravkem Ceftazidim MIP je nutné potvrdit, zda pacient v minulosti neprodělal těžkou hypersenzitivní reakcí 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-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 *Clostridioides 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.

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 body 4.2 a 4.8).

#### Přerůstání necitlivých organismů

Protrahovaná léčba může vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů (např. enterokoků a plísní), které vyžaduje přerušení 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 bazi, 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.

#### Obsah sodíku

Důležité informace o složkách přípravku Ceftazidim MIP:

Přípravek Ceftazidim MIP 1 g obsahuje asi 52 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Ceftazidim MIP 2 g obsahuje asi 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.

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 užívání ceftazidimu u těhotných žen 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).

Přípravek Ceftazidim MIP 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 vyšší počet hlášení, než na skutečnou frekvenci jejich výskytu. 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 (z dostupných údajů nelze stanovit)

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<u>Infekce a infestace</u>		Kandidóza (včetně vaginitidy a orální kandidózy)		
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	Eozinofilie Trombocytóza	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anemie Lymfocytóza
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Anafylaxe (včetně bronchospazmu a/nebo hypotenze) (viz bod 4.4)
<u>Poruchy nervového systému</u>		Bolest hlavy Závrať		Neurologické klinické následky <sup>1</sup> Parestezie
<u>Cévní poruchy</u>	Flebitida nebo tromboflebitida při intravenózním podání			
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibiotiky <sup>2</sup> (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	Přechodné elevace jednoho nebo více jaterních enzymů <sup>3</sup>			Žloutenka
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	Makulopapulární vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, Erythema

				multiforme, Angioneurotický edém, Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>4</sup> , Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>		Přechodné zvýšení urey v krvi, dusíku močoviny v krvi a/nebo sérového kreatininu	Intersticiální nefritida Akutní renální selhání	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Bolest a/nebo zánět po intramuskulárním podání	Horečka		
<u>Vyšetření</u>	Pozitivní Coombsův test <sup>5</sup>			
<p><sup>1</sup> U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, u kterých nebyla dávka přípravku ceftazidim vhodně snížena, byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonus, křeče, encefalopatii a kóma.</p> <p><sup>2</sup> Průjem a kolitida mohou souviset s <i>Clostridioides difficile</i> a mohou se projevat jako psudomembranózní kolitida.</p> <p><sup>3</sup> ALT, AST, LDH, GMT, alkalická fosfatáza.</p> <p><sup>4</sup> Vzácně se vyskytla hlášení, kde byl DRESS syndrom spojován s ceftazidimem.</p> <p><sup>5</sup> Pozitivní výsledek Coombsova testu se objevil asi u 5 % pacientů a může interferovat s křížovým krevním testem.</p>				

### 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](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 přípravku ceftazidim (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.

### 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-laktamázy. Ceftazidim může být účinně hydrolyzován širokospektrými beta-laktamázy (ESBL), včetně SHV skupiny ESBL, a chromozomálně kódovanými enzymy (AmpC), které mohou být indukované 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 mikroorganismech
- 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](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.

<b>Často citlivé druhy</b>
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegativní aerobní 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 spp. (další)</i> <i>Providencia spp.</i>
<b>Druhy, u nichž může být problém se získanou rezistencí</b>
<u>Gramnegativní aerobní mikroorganismy:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>†+</sup> <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>
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup> Viridans skupina streptococcus
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Přirozeně rezistentní organismy</b>
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy:</u> Enterococci včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (většina kmenů <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentních).
<u>Další:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
£ Methicillin-citlivý <i>S.aureus</i> se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny methicillin-rezistentní kmeny <i>S.aureus</i> jsou rezistentní i na ceftazidim. ££ U <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 oblastí/zemí/regionů 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.

### Metabolizace

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 skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater 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 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 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**

Uhličitán sodný

### **6.2 Inkompatibility**

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

Ceftazidim je méně stabilní ve formě injekce uhličitanu sodného než v jiných intravenózních roztocích. Nedoporučuje se používat jako rozpouštědlo.

Ceftazidim a aminoglykosidy nemíchejte v jedné aplikační soupravě ani stříkačce.

Po přidání vankomycinu do ceftazidimu ve formě roztoku byla hlášena precipitace. Mezi aplikacemi těchto dvou látek doporučujeme aplikační soupravy a intravenózní kanyly propláchnout.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### Doba použitelnosti připraveného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C a 12 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C. Po rozpuštění s lidokainem: použijte ihned (do 2 hodin). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Ceftazidim MIP 1 g: Prášek v injekční lahvičce o objemu 15 ml z bezbarvého skla (třída I), uzavřené zátkou z brombutylové pryže (třída I) a modrým hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Ceftazidim MIP 2 g: Prášek v injekční lahvičce o objemu 50 ml z bezbarvého skla (třída II), uzavřené zátkou z brombutylové pryže (třída I) a modrým hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Velikosti balení: balení s 1, 5 nebo 10 lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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 lahvičky	Potřebné množství rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g prášek pro injekční/infuzní roztok		
1 g	Intramuskulární injekce	3 ml
	Intravenózní bolusová injekce	10 ml
	Intravenózní infuze	50 ml*
2 g prášek pro injekční/infuzní roztok		
2 g	Intravenózní bolusová injekce	10 ml
	Intravenózní infuze	50 ml*
* Poznámka: Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách		

Roztoky mohou mít světle žlutou až jantarovou barvu, v závislosti na koncentraci, použitém rozpouštědle (ředidle) a podmínkách uchovávání. Tyto rozdíly v barvě roztoků nemají nepříznivý vliv na účinnost přípravku.

### Kompatibilita s intravenózními roztoky

Následující rozpouštědla jsou vhodná pro přípravu roztoku:

- voda pro injekce
- roztok glukózy 50 mg/ml (5%)
- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)

Pro intramuskulární podání lze k přípravě injekčního roztoku ceftazidimu použít 1% injekční roztok lidokainhydrochloridu.

### Návod k přípravě roztoků pro bolusovou injekci

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky doporučený objem rozpouštědla. Odstraňte injekční jehlu.
2. Třepte lahvičkou, aby došlo k rozpuštění obsahu. Při rozpouštění se uvolňuje oxid uhličitý. Roztok bude čirý za 1 až 2 minuty.
3. Obráťte lahvičku dnem vzhůru. Jehlou injekční stříkačky s úplně stlačeným pístem propíchněte uzávěr lahvičky a natáhněte všechn roztok z lahvičky do stříkačky (přetlak v lahvičce může usnadnit natahování roztoku). Dbejte na to, aby otvor jehly stále zůstal v roztoku a nezanořil se do uzávěru. 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 s většinou běžně používaných roztoků k intravenóznímu podání.

### Návod k přípravě roztoků pro nitrožilní infuzi

K přípravě použijte celkem 50 ml kompatibilního ředícího roztoku, který se přidává ve DVOU krocích, jak je

popsáno níže:

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky první dávku rozpouštědla (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) tak, aby byl celkový objem 50 ml a podávejte pomocí intravenózní infuze po dobu 15 až 30 minut.

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Německo  
Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0  
Fax: 0049 (0) 6842 9609 355

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

Ceftazidim MIP 1 g: 15/165/15-C  
Ceftazidim MIP 2 g: 15/166/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 5. 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 3. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 12. 2024