

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidime hameln 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Ceftazidime hameln 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftazidime hameln 1 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftazidimu (ve formě pentahydrátu ceftazidimu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg sodíku.

Ceftazidime hameln 2 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu (ve formě pentahydrátu ceftazidimu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Ceftazidime hameln 1 g

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Ceftazidime hameln 2 g

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý nebo světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ceftazidime hameln je indikován k léčbě níže uvedených infekčních onemocnění u dospělých, dospívajících i dětí včetně novorozenců (tj. od narození).

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

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

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

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

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

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

Při použití antibakteriálních přípravků je třeba věnovat pozornost oficiálním doporučením týkajícím se jejich vhodného použití.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1.: Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Intermitentní podávání	
<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 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 středního ucha	1 g–2 g každých 8 hodin
Maligní zánět zevního zvukovodu	
Kontinuální infuze	
<i>Infekce</i>	<i>Dávka, kterou je třeba aplikovat</i>
Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4–6 g každých 24 hodin ¹
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
¹ U dospělých pacientů s normální funkcí ledvin byla použita dávka 9 g/den bez nežádoucích účinků. * Souvisí-li s kteroukoli z infekcí shrnutých v bodě 4.1, nebo je-li podezření, že může mít souvislost s kteroukoli z těchto infekcí.

Tabulka 2.: Děti < 40 kg

<i>Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>	
Intermitentní podávání			
	Komplikované infekce močových cest	100–150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den	
	Chronický hnisavý zánět středního ucha		
	Maligní zánět zevního zvukovodu		
	Děti s neutropenií	150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den	
	Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy		
	Bakteriální meningitida		
	Bakteriemie*		
		Infekce kostí a kloubů	100–150 mg/kg/den ve třech dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den
		Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
		Komplikované intraabdominální infekce	
		Peritonitida související s dialýzou u pacientů na CAPD	
	Kontinuální infuze		
	Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 60–100 mg/kg, poté kontinuální infuze s dávkou 100–200 mg/kg/den, maximální dávka 6 g/den	
	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		
<i>Novorozenci a kojenci ≤ 2 měsíce</i>	<i>Infekce</i>	<i>Obvyklá dávka</i>	
Intermitentní podávání			
	Většina infekcí	25–60 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách ¹	
¹ U novorozenců a kojenců ≤ 2 měsíce může být sérový poločas ceftazidimu trojnásobně až čtyřnásobně delší než u dospělých pacientů. * Souvisí-li s kteroukoli z infekcí shrnutých v bodě 4.1, nebo je-li podezření, že může mít souvislost s kteroukoli z těchto infekcí.			

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ceftazidime hameln podávaného ve formě kontinuální infuze novorozencům a kojencům ≤ 2 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Dostupné údaje neukazují na nutnost úpravy dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje z klinických hodnocení (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 dávky mají být založeny na clearance kreatininu:

Tabulka 3. Doporučené udržovací dávky přípravku Ceftazidime hameln u pacientů s poruchou funkce ledvin – intermitentní infuze

Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu [ml/min]	Přibližná hodnota kreatininu v séru [μmol/l] (mg/dl)	Doporučená jednotlivá dávka přípravku Ceftazidime hameln [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* [μmol/l] (mg/dl)	Doporučená jednotlivá dávka [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 Ceftazidime hameln u pacientů s poruchou funkce ledvin – kontinuální infuze

Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu [ml/min]	Přibližná hodnota kreatininu v séru [μ 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

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

Děti < 40 kg

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

Pokud se dětem s poruchou funkce ledvin podává kontinuální infuze, je třeba clearance kreatininu upravit podle tělesného povrchu nebo ideální tělesné hmotnosti (LBM, 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 arteriovenózní hemodialýze nebo vysokoprůtokové (high-flux) hemofiltraci na jednotkách intenzivní péče: 1 g buď jako jednotlivá dávka nebo v dílčích dávkách. Při nízkoprůtokové (low-flux) hemofiltraci je třeba postupovat podle doporučení pro poruchu funkce ledvin.

U pacientů na venovenózní hemofiltraci a venovenózní hemodialýze postupujte podle doporučeného dávkování v tabulkách níže.

Tabulka 5.: Doporučené dávkování u kontinuální venovenózní hemofiltrace

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka [mg] pro rychlost ultrafiltrace [ml/min] ¹			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

Tabulka 6.: Pokyny pro dávkování u kontinuální venovenózní hemodialýzy

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) při rychlosti přítoku dialyzátu ¹ :					
	1,0 litru/h			2,0 litru/h		
	Rychlost ultrafiltrace [litry/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	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000

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.

Ceftazidime hameln 1 g

Ceftazidime hameln 1 g se podává intravenózní injekcí, intravenózní kontinuální infuzí nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. glutei maximi* nebo laterální část stehna. Roztoky přípravku Ceftazidime hameln lze podávat přímo do žíly nebo kanylou intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Standardní doporučený způsob podání je intravenózní intermitentní injekcí nebo kontinuální intravenózní infuzí. Intramuskulární podání je třeba zvážit pouze v případě, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

Ceftazidime hameln 2 g

Ceftazidime hameln 2 g se podává intravenózní injekcí nebo infuzí. Roztoky přípravku Ceftazidime hameln lze podávat přímo do žíly nebo kanylou intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Standardní doporučený způsob podání je intravenózní intermitentní injekcí nebo kontinuální intravenózní infuzí.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

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

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

Spektrum aktivity

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

Pseudomembranózní kolitida

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

Funkce ledvin

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

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

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou ceftazidimem byly s frekvencí není známo hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni s ohledem na tyto reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba ceftazidim okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta léčeného ceftazidimem rozvinuly závažné nežádoucí účinky, jako jsou SJS, TEN, DRESS nebo AGEP, nesmí být u tohoto pacienta léčba ceftazidimem nikdy znovu zahájena.

Přerůstání necitlivých mikroorganismů

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

Interference s laboratorními testy a analýzami

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

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

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

Obsah sodíku

Ceftazidime hameln 1 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ceftazidime hameln 2 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze po rekonstituci – viz bod 6.6.

Obsah sodíku v ředicím roztoku je třeba zohlednit při výpočtu celkového množství sodíku v připraveném naředěném roztoku přípravku. Podrobné informace o obsahu sodíku v roztoku použitým k ředění přípravku viz údaje o přípravku k použitému ředicímu roztoku.

To je zvláště důležité u pacientů s dietou s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze s probenecidem a furosemidem.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Přípravek Ceftazidime hameln je možné předepsat těhotným ženám pouze, pokud přínos léčby převyšuje možné riziko.

Kojení

Ceftazidim se v malém množství vylučuje do mateřského mléka, ale při podávání terapeutických dávek se žádné účinky na kojené novorozence/děti neočekávají. Ceftazidim lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje.

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 hodnot jaterních enzymů, makulopapulární vyrážka nebo kopřivka, bolest a/nebo zánět po intramuskulární injekci a pozitivní výsledek Coombsova testu.

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

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	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 anemie Lymfocytóza
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (včetně bronchospasmu a/nebo hypotenze) (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať		Neurologické následky ¹ Parestzie
Cévní poruchy	Flebitida nebo tromboflebitida při intravenózním podání			
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibakteriálními přípravky ² (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest	Přechodné elevace hodnot 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 hladiny 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 intramuskulární m 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 *Clostridioides difficile* a mohou se projevat jako pseudomembranózní kolitida.

³ ALT, AST, LHD, GGT, alkalická fosfatáza.

⁴ Vzácně se vyskytla hlášení, kde byla DRESS dána do souvislosti s ceftazidimem.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, email: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

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 (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny ceftazidimu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny třetí generace, ATC kód: J01DD02

Mechanismus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence k 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 vázajícím penicilin (PBP);
- nepropustnost vnější membrány, která zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikroorganismech;
- bakteriální efluxní 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.

Mikrobiologická 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
<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.</i> (další) <i>Providencia spp.</i>
Druhy, u nichž může být problém se získanou rezistencí
<u>Gramnegativní aerobní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Klebsiella</i> spp. (další) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{††} <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy</u> Enterokoky 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. (mnoho kmenů <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentních)
<u>Další</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[†] <i>S. aureus</i> , který je citlivý na meticilin, se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny meticilin-rezistentní kmeny <i>S. aureus</i> jsou rezistentní i na ceftazidim. ^{††} U bakterie <i>S. pneumoniae</i> , který je středně citlivý nebo rezistentní na penicilin, lze očekávat alespoň sníženou citlivost na ceftazidim. ⁺ Vysoký podíl rezistence byl pozorován v jedné nebo více 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, resp. 37 mg/l po podání dávky 1 g. Pět minut po intravenózní bolusové injekci jsou hladiny v séru následující: 46 mg/l po podání dávky 500 mg, 87 mg/l po podání dávky 1 g, resp. 170 mg/l po podání dávky 2 g. Kinetika ceftazidimu je lineární po jednorázové dávce v rozmezí 0,5 až 2,0 g podané intravenózně nebo intramuskulárně.

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 hodin.

Ceftazidim je vylučován v metabolicky nezměněné, účinné formě glomerulární filtrací do moči; během 24 hodin se touto cestou vyloučí 80 až 90 % podané dávky. Žlučí se vylučuje méně než 1 % podané dávky.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

Snížení clearance pozorované u starších pacientů bylo primárně způsobeno snížením renální clearance ceftazidimu souvisejícím s věkem. Průměrný eliminační poločas se po podání jednorázové dávky nebo při opakovaném dávkování 2 g 2x denně i.v. bolusovou injekcí 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 a reprodukční 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

Ceftazidim je méně stabilní v roztoku hydrogenuhličitanu sodného než v jiných intravenózních roztocích. Tento roztok se proto nedoporučuje jako ředící roztok.

Ceftazidim a aminoglykosidy se nemají podávat ve stejné intravenózní lince ani ve stejné injekční stříkačce. Při přidání vankomycinu do roztoku s ceftazidimem byla hlášena precipitace. Před podáním těchto dvou léčiv je proto třeba propláchnout intravenózní linku a intravenózní vstup.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky

Po rekonstituci a naředění:

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C a 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Rekonstituované a naředěné roztoky nevyžadují ochranu před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce a ředění nevyklučuje riziko kontaminace.

Není-li přípravek použit okamžitě, podmínky a doba uchovávání po rekonstituci/naředění jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem nebo hliníkovým uzávěrem s modrým plastovým odtrhovacím víčkem. Jedno balení obsahuje 10 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky přípravku Ceftazidime hameln jsou dodávány pod sníženým tlakem. Při rozpouštění přípravku se uvolňuje oxid uhličitý a vytvoří se přetlak. Malé bublinky oxidu uhličitého v naředěném roztoku mohou být ignorovány.

Návod k rekonstituci/ředění

V tabulce jsou uvedeny přidávané objemy a koncentrace roztoků, které mohou být užitečné v případě, kdy je nutné rozdělení dávek.

Prezentace	Cesta podání	Potřebné množství přidávaného ředícího roztoku [ml]	Přibližná koncentrace ceftazidimu [mg/ml]
1 g	intramuskulární injekce	3	260
	intravenózní bolusová injekce	10	90
	intravenózní infuze	50*	20
2 g	intravenózní bolusová injekce	10	170
	intravenózní infuze	50*	40

* Přidání má probíhat ve dvou fázích

Poznámka:

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

Barva roztoků může kolísat od bezbarvé po světle žlutou v závislosti na koncentraci a podmínkách uchovávání. V rámci uvedených doporučení není účinnost přípravku nepříznivě ovlivněna uvedenými barevnými odchylkami.

Doporučené ředící roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného;
- 5% infuzní roztok glukózy;
- 5% roztok glukózy a 0,9% roztok chloridu sodného v poměru 1:1;
- 5% roztok glukózy a 0,9% roztok chloridu sodného v poměru 2:1;
- Ringerův roztok;
- Ringerův roztok s laktátem;
- voda pro injekci.

Ceftazidim v roztoku o koncentraci mezi 1 mg/ml a 40 mg/ml je kompatibilní s výše uvedenými ředicími roztoky.

Ceftazidim může být rekonstituován pro intramuskulární podání s 1% injekčním roztokem lidokain-hydrochloridu.

Příprava roztoků pro bolusovou injekci

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr injekční lahvičky a vstříkněte do injekční lahvičky doporučený objem ředicího roztoku. Podtlak může usnadnit vstříknutí ředicího roztoku. Odstraňte jehlu injekční stříkačky.
2. Protřeptejte, aby došlo k rozpuštění obsahu: při rozpouštění se uvolňuje oxid uhličitý a za 1 až 2 minuty získáme čirý roztok.
3. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru. Jehlou injekční stříkačky s úplně stlačeným pístem propíchněte uzávěr injekční lahvičky a natáhněte všechnen roztok do injekční stříkačky (přetlak v injekční 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.

Tyto roztoky lze podávat přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky. Ceftazidim je kompatibilní s roztoky k intravenóznímu podání uvedenými výše.

Příprava roztoků pro intravenózní infuzi

Připravte použitím celkového množství 50 ml kompatibilního ředicího roztoku (u injekčních lahviček o objemu 1 g a 2 g), aplikovaného ve DVOU fázích podle níže uvedeného postupu.

1. Propíchněte uzávěr injekční jehlou a injikujte do injekční lahvičky o obsahu 1 g a 2 g 10 ml ředicího roztoku.
2. Vytáhněte jehlu a protřepte injekční lahvičku, abyste získali čirý roztok. Čirý roztok získáme za 1 až 2 minuty.
3. Nepropichujte uzávěr protipřetlakovou jehlou, dokud se přípravek zcela nerozpustí. Propíchněte uzávěr injekční lahvičky protipřetlakovou jehlou, aby se vyrovnal přetlak uvnitř lahvičky.
4. Rekonstituovaný roztok přeneste do konečného transportního média tak, aby byl celkový objem alespoň 50 ml a podávejte jej pomocí intravenózní infuze po dobu 15 až 30 minut.

Poznámka: K zachování sterility přípravku je důležité, aby se uzávěr lahvičky nepropichoval protipřetlakovou jehlou dříve, než dojde k úplnému rozpuštění přípravku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ceftazidime hameln 1 g: 15/139/24-C
Ceftazidime hameln 2 g: 15/140/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 12. 2025