

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fortum 500 mg prášek pro injekční roztok

Fortum 1 g prášek pro injekční roztok

Fortum 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fortum 500 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg ceftazidimu (jako pentahydrát) s uhličitanem sodným (118 mg na jeden gram ceftazidimu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 26 mg (1,13 mmol) sodíku.

Fortum 1 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftazidimu (jako pentahydrát) s uhličitanem sodným (118 mg na jeden gram ceftazidimu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 52 mg (2,26 mmol) sodíku.

Fortum 2 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu (jako pentahydrát) s uhličitanem sodným (118 mg na jeden gram ceftazidimu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 104 mg (4,52 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

#### **Fortum 500 mg**

Prášek pro injekční roztok

Injekční lahvičky obsahující bílý až světle krémový sterilní prášek.

#### **Fortum 1 g**

Prášek pro injekční roztok

Injekční lahvičky obsahující bílý až světle krémový sterilní prášek.

#### **Fortum 2 g**

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Injekční lahvičky obsahující bílý až světle krémový sterilní prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fortum 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.

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) týkajícím se vhodného užívání antibiotických přípravků.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Tabulka 1: Dospělí a děti  $\geq 40$  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 <sup>1</sup>
Febrilní neutropenie	2 g každých 8 hodin
Nozokomiální pneumonie	
Bakteriální meningitida	
Bakteriémie*	
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	
<i>Kontinuální infuze</i>	
Infekce	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4 až 6 g každých 24 hodin <sup>1</sup> Infuze jedné dávky rozpuštěného léčiva nesmí trvat déle než 9 hodin (viz bod 6.3).  Proto by po rekonstituci měla být jedna dávka v infuzní tekutině podána do 9 hodin, například pro dávku 8 g/den: 2 g nasycovací dávky následované 2 g kontinuální infuze každých 8 hodin.
Febrilní neutropenie	
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

Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg	Infekce	Obvyklá dávka
<i>Intermitentní podávání</i>		
	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	
	<i>Kontinuální infuze</i>	
	Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 60-100 mg/kg, poté infuze s dávkou 100-200 mg/kg/den, maximální dávka 6 g/den
	Nozokomiální pneumonie	
	Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	
	Bakteriální meningitida	
	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 ≤ 2 měsíce	Infekce	Obvyklá dávka
<i>Intermitentní podávání</i>		
	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 Fortum 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou 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 Fortum 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 Fortum (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 Fortum u poruchy renálních funkcí – kontinuální infuze

*Dospělí a děti  $\geq 40$  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
$\leq 15$	> 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 Fortum podávaného ve formě kontinuální infuze dětem s poruchou funkce ledvin a s hmotností < 40 kg nebyly zatím 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 (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 tabulkách 3 a 4.

## 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 250mg do 2 litrů dialyzačního roztoku).

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

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

Tabulka 5: Doporučené dávkování u kontinuální veno-venózní hemofiltrace

Reziduální funkce ledvin (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 funkce ledvin (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

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

#### Fortum 500 mg

Přípravek Fortum 500 mg se podává intravenózní injekcí nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. glutei maximi* nebo laterální část stehna. Přípravek Fortum se může podávat přímo do žíly. Standardní doporučený způsob podání je pomocí intravenózní intermitentní injekce. Intramuskulární podání je třeba zvážit pouze v případě, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

#### Fortum 1 g

Přípravek Fortum 1 g se podává intravenózní injekcí nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *m. glutei maximi* nebo laterální část stehna. Přípravek Fortum 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. Intramuskulární podání je třeba zvážit pouze v případě, kdy intravenózní cesta není možná nebo je pro pacienta méně vhodná.

#### Fortum 2 g

Přípravek Fortum 2 g se podává intravenózní injekcí nebo infuzí. Přípravek Fortum 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.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Přípravek Fortum 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**

#### Hypersenzitivita

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 přípravkem Fortum 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.

#### Závažné kožní nežádoucí reakce (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.

#### Spektrum antibakteriální aktivity

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

#### Pseudomembranózní kolitida

Kolitida související s užíváním antibiotik nebo pseudomembranózní kolitida byla zaznamenána téměř u všech antibakteriálních přípravků, včetně ceftazidimu. Jejich závažnost se může pohybovat od mírných forem až k formám život ohrožujícím. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u všech pacientů, u kterých se v průběhu léčby ceftazidimem nebo následně po jejím ukončení objeví průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušení léčby ceftazidimem a podání specifické léčby *Clostridium 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).

#### Přerůstání necitlivých mikroorganismů

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.

#### Interakce s testy a stanoveními

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

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

#### Obsah sodíku

Důležité informace o složkách přípravku Fortum:

##### **500 mg prášek pro injekční roztok**

Přípravek Fortum 500 mg obsahuje 26 mg (1,13 mmol) sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 1,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

##### **1 g prášek pro injekční roztok**

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

2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Přípravek Fortum 2 g obsahuje 104 mg (4,52 mmol) 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 nefrotoických léčivých přípravků může nepříznivě ovlivnit renální funkce (viz bod 4.4).

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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 Fortum 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 (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Kandidóza (včetně vaginitidy a orální kandidózy)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie Trombocytóza	Neutropenie Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza Hemolytická anemie Lymfocytóza
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (včetně bronchospasmu a/nebo hypotenze) (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať		Neurologické klinické následky <sup>1</sup> Parestezie
Cévní poruchy	Flebitida nebo tromboflebitida při intravenózním podání			
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibiotiky <sup>2</sup> (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest	Přechodné elevace jednoho nebo více jaterních enzymů <sup>3</sup>			Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Makulopapulární vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioneurotický edém Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>4</sup>

				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 <sup>5</sup>			

<sup>1</sup> U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, u kterých nebyla dávka přípravku Fortum vhodně snížena, byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonus, křeče, encefalopatii a kóma.

<sup>2</sup> Průjem a kolitida mohou souviset s *Clostridium difficile* a mohou se projevovat jako pseudomembranózní kolitida.

<sup>3</sup> ALT, AST, LDH, GMT, alkalická fosfatáza.

<sup>4</sup> Vzácně se vyskytla hlášení, kde byla DRESS dána do souvislosti s ceftazidimem.

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

## 4.9 Předávkování

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

Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým nebyla vhodně snížena dávka přípravku Fortum (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 přerušování biosyntézy buněčné stěny (peptidoglykan), což vede k rozkladu bakteriální buňky a usmrcení bakterie.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

### Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence 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 indukovány nebo trvale aktivovány u některých aerobních gramnegativních bakteriálních kmenů;
- snížení afinity ceftazidimu k proteinům vázajícímu penicilin (PBP);
- nepropustnost vnější membrány, která zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikroorganismech;
- bakteriální efluxní transmembránová pumpa.

### Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence

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

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

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

<sup>1</sup>Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence související s léčbou vysokými dávkami (2 g x 3).

<sup>2</sup>Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence, které nejsou druhově specifické, byly určeny převážně na základě údajů FK/FD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Používají se u druhů, které nejsou zmíněny v tabulce nebo v dodatcích.

### Mikrobiální citlivost

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

<u>Často citlivé druhy</u>
<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>
<u>Druhy, u nichž může být problém se získanou rezistencí</u>
<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.</i> (další) <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> <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Přirozeně rezistentní organismy</u>
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy:</u> Enterokoky včetně <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (většina kmenů <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentních)
<u>Další:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
<sup>‡</sup> 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.  <sup>‡‡</sup> U <i>S.pneumonie</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.

### 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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

Mírná až středně závažná 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 funkce ledvin (viz bod 4.2).

#### *Starší pacienti*

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

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Fortum je méně stabilní v infuzním roztoku hydrogenuhličitanu sodného než v jiných tekutinách pro parenterální podání. Proto se infuzní roztok hydrogenuhličitanu sodného nedoporučuje jako rozpouštědlo. Fortum se nemá mísit ve stejné aplikační soupravě nebo stříkačce s aminoglykosidy. Po přidání vankomycinu k roztoku ceftazidimu byla hlášena precipitace. Aplikační souprava a nitrožilní přístup by se proto měly mezi podáním těchto dvou léčiv propláchnout.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 6 dnů při teplotě 4 °C a 9 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky skladování před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 6 dnů při teplotě 4 °C a 9 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky skladování před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

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

Podmínky uchovávání po rekonstituci viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### **Fortum 500 mg**

Fortum 500 mg, prášek pro injekční roztok je balen v 17ml injekční lahvičce z čirého bezbarvého skla Ph. Eur. třídy III s uzávěrem z brombutylové pryže a s odklápěcím hliníkovým víčkem.

Balení 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Fortum 1 g**

Fortum 1 g, prášek pro injekční roztok je balen v 17ml nebo 26ml injekční lahvičce z čirého bezbarvého skla Ph. Eur. třídy III s uzávěrem z brombutylové pryže a s odklápěcím hliníkovým víčkem.

Balení 1, 5, 10, 50 nebo 100 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

**Fortum 2 g**

Fortum 2 g, prášek pro injekční/infuzní roztok je balen v 60ml nebo 77ml injekční lahvičce z čirého bezbarvého skla Ph. Eur. třídy III s uzávěrem z brombutylové pryže a s odklápěcím hliníkovým víčkem. Balení 1, 5, 10, 25, nebo 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Všechny velikosti lahviček přípravku Fortum jsou dodávány se 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 přípravě

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

Tabulka 7: Prášek pro injekční roztok

Prezentace		Potřebné množství přidávaného rozpuštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
<b>500 mg</b>			
	Intramuskulární injekce	1,5 ml	260
	Intravenózní bolusová injekce	5 ml	90
<b>1 g</b>			
	Intramuskulární injekce	3 ml	260
	Intravenózní bolusová injekce	10 ml	90
<b>2 g</b>			
	Intravenózní bolusová injekce	10 ml	170

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.

Tabulka 8: Prášek pro infuzní roztok

Prezentace		Potřebné množství přidávaného rozpuštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
2 g	Intravenózní infuze	50 ml*	40

\* Rozpuštědlo se přidává ve dvou dávkách

Poznámka:

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

Roztoky mohou mít světle žlutou až jantarovou barvu v závislosti na koncentraci, použitém rozpouštědle (ředidle) a podmínkách uchovávání. Tyto rozdíly v barvě roztoků (za předpokladu, že byla dodržena doporučení k přípravě a uchování uvedená v tomto souhrnu údajů o přípravku) nemají nepříznivý vliv na účinnost přípravku.

Ceftazidim v roztoku o koncentraci v rozmezí 1 mg/ml až 40 mg/ml je kompatibilní s těmito tekutinami:

- injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- 1/6molární injekční roztok natrium-laktátu;
- složený roztok natrium-laktátu (Hartmannův roztok);
- 5% injekční roztok glukózy;
- injekční roztok chloridu sodného (0,225%) a glukózy (5%);
- injekční roztok chloridu sodného (0,45%) a glukózy (5%);
- injekční roztok chloridu sodného (0,9%) a glukózy (5%);
- injekční roztok chloridu sodného (0,18%) a glukózy (4%);
- 10% injekční roztok glukózy;
- 10% injekční roztok dextranu 40 v 0,9% roztoku chloridu sodného;
- 10% injekční roztok dextranu 40 v 5% roztoku glukózy;
- 6% injekční roztok dextranu 70 v 0,9% roztoku chloridu sodného;
- 6% injekční roztok dextranu 70 v 5% roztoku glukózy.

Ceftazidim v roztoku o koncentraci mezi 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml je kompatibilní s roztokem pro peritoneální dialýzu (laktátovým).

Při zachování účinnosti obou složek lze přidat roztok ceftazidimu vzniklý rozpuštěním obsahu lahvičky Fortum 500 mg v 1,5 ml vody pro injekci k injekčnímu roztoku metronidazolu o koncentraci 500 mg/100 ml.

500 mg, 1 g prášek pro injekční roztok (pouze intramuskulární použití):

Pro intramuskulární podání v koncentracích uvedených v Tabulce 7 lze k přípravě injekčního roztoku ceftazidimu použít 0,5% nebo 1% injekční roztok lidokain-hydrochloridu.

500 mg, 1 g prášek pro injekční roztok, 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok:

Návod k přípravě roztoků pro intravenózní bolusovou injekci

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky doporučený objem rozpouštědla. Podtlak může usnadnit vstříknutí rozpouštědla. Odstraňte injekční jehlu.
2. Třeptejte lahvičkou, aby došlo k rozpuštění obsahu. Při rozpouštění se uvolňuje oxid uhličitý. Roztok bude čirý za 1 až 2 minuty.
3. Obrátte 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 roztoky k intravenóznímu podání uvedenými výše.

2 g prášek pro injekční/infuzní roztok:

Návod k přípravě roztoků pro nitrožilní infuzi z ceftazidimu ve standardních lahvičkách (mini-vak nebo infuzní set sbyretou):

K přípravě použijte celkem 50 ml kompatibilního ředícího roztoku (uvedeného výše), který se přidává ve DVOU krocích, jak je popsáno níže:

1. Jehlou injekční stříkačky propíchněte uzávěr lahvičky a vstříkněte do lahvičky 10ml 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 tlak uvnitř lahvičky.
4. Rekonstituovaný roztok přeneste do konečného transportního média (např. mini-vak nebo infuzní set) tak, aby byl celkový objem alespoň 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.

Jakýkoliv zbývající roztok antibiotika musí být zlikvidován.

Pouze k jednorázovému použití.

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

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

Sandoz s.r.o.  
Pikrtova 1737/1a  
140 00 Praha 4 – Nusle  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Fortum 500 mg: 15/207/85-A/C  
Fortum 1 g: 15/207/85-B/C  
Fortum 2 g: 15/207/85-C/C

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

Datum první registrace: 1. 10. 1995  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 2. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 11. 2024