

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g ceftazidimu (ve formě pentahydrátu).

Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ceftazidimu (ve formě pentahydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 52 mg (2,3 mmol) sodíku.

Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Jedna injekční lahvička obsahuje 104 mg (4,6 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.
Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ceftazidime Olikla je indikován k léčbě níže uvedených infekčních onemocnění u dospělých a dětí včetně novorozenců (od narození).

- Nozokomiální pneumonie.
- Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy.
- Bakteriální meningitida.
- Chronický hnisavý zánět středouší.
- 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 léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD).

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

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 podávat společně s dalšími antibakteriálními přípravky, pokud by možné spektrum bakterií, které způsobují dané onemocnění, nespadlo do spektra účinnosti ceftazidimu.

Je třeba věnovat pozornost oficiálním pokynům týkajícím se správného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tabulka 1: Dospělí a děti ≥ 40 kg

<i>Intermitentní podávání</i>	
Indikace	Doporučená dávka
Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy	100–150 mg/kg/den každých 8 h, maximální dávka 9 g/den ¹
Febrilní neutropenie	2 g každých 8 h
Nozokomiální pneumonie	
Bakteriální meningitida	
Bakteriemie*	
Infekce kostí a kloubů	1–2 g každých 8 h
Komplikované infekce kůže a měkkých tkání	
Komplikované intraabdominální infekce	
Peritonitida související s dialýzou u pacientů léčených CAPD	
Komplikované infekce močových cest	1–2 g každých 8 nebo 12 h
Perioperační profylaxe u transuretrální resekce prostaty (TURP)	1 g při úvodu do anestezie a druhá dávka při odstranění katétru
Chronický hnisavý zánět středouší	1–2 g každých 8 h
Maligní zánět zevního zvukovodu	
<i>Kontinuální infuze</i>	
Indikace	Doporučená dávka
Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 2 g následovaná kontinuální infuzí s dávkou 4 až 6 g každých 24 h 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 léčených CAPD	
¹ U dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi 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

Kojenci a batolata > 2 měsíce a děti < 40 kg	Indikace	Obvyklá dávka
Intermitentní podávání		
	Komplikované infekce močových cest	100–150 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Chronický hnisavý zánět středouší	
	Maligní zánět zevního zvukovodu	
	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 léčených CAPD	
	Kontinuální infuze	
	Febrilní neutropenie	Nasycovací dávka 60–100 mg/kg následovaná kontinuální infuzí 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 léčených CAPD	
Novorozenci a kojenci ≤ 2 měsíce	Indikace	Obvyklá dávka
Intermitentní podávání		
	Většina infekcí	25–60 mg/kg/den ve dvou rozdělených dávkách ¹

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

* Souvisí-li s 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 Olikla podávaného ve formě kontinuální infuze novorozencům a kojencům ≤ 2 měsíce nebyly zatím stanoveny.

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Dostupné údaje neukazují na nutnost úpravy dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou 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 také bod 4.4).

Je třeba podat nasycovací dávku 1 g. Udržovací dávky mají být doporučeny na základě hodnot clearance kreatininu:

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

Tabulka 3a: Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná hodnota kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Doporučená jednotlivá dávka přípravku Ceftazidime Olikla (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.

Tabulka 3b: 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
* Koncentrace kreatininu v séru jsou pomocné hodnoty, které nemusí vždy určovat přesně stejný stupeň snížení funkce ledvin 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 Cefotaxime Olikla u pacientů s poruchou funkce ledvin – kontinuální infuze

Dospělí a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná hodnota kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frekvence dávkování (hodinový interval)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Nasycovací dávka 2 g následovaná 1 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 Cefotaxime Olikla podávaného ve formě kontinuální infuze dětem s poruchou funkce ledvin a s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly 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.

Hemodialýza

Sérový poločas se během hemodialýzy pohybuje v rozmezí 3 až 5 hodin.

Po každé hemodialýze je třeba znovu podat udržovací dávku cefotaximu, jak je doporučeno v tabulkách 3 a 4.

Peritoneální dialýza

Cefotaxim lze použít u pacientů léčených peritoneální dialýzou a kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD).

Kromě intravenózního podání může být cefotaxim přidán i přímo do dialyzačního roztoku (obvykle 125 až 250 mg na 2 litry dialyzačního roztoku).

Pacienti s renálním selháním na jednotkách intenzivní péče léčení kontinuální arteriovenózní hemodialýzou nebo vysokoprůtokovou hemofiltrací: 1 g buď jako jednotlivá dávka, nebo v rozdělených dávkách. Při nízkoprůtokové hemofiltraci je třeba postupovat podle doporučení pro poruchu funkce ledvin.

U pacientů léčených venovenózní hemofiltrací a venovenózní hemodialýzou postupujte podle doporučeného dávkování uvedeného v tabulkách 5 a 6 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: Doporučené dávkování u kontinuální venovenózní hemodialýzy

Reziduální funkce ledvin (clearance kreatininu v ml/min)	Udržovací dávka (mg) při rychlosti přítoku dialyzátu ¹ :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Rychlost ultrafiltrace (l/h)			Rychlost ultrafiltrace (l/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	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.

Přípravek Ceftazidime Olikla 1 g má být podáván intravenózní injekcí nebo infuzí, nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant *gluteus maximus* nebo laterální část stehna. Roztok přípravku Ceftazidime Olikla 1 g může být podán přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky.

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

Přípravek Ceftazidime Olikla 2 g má být podáván intravenózní injekcí nebo infuzí. Roztok přípravku Ceftazidime Olikla 2 g může být podán přímo do žíly nebo prostřednictvím kanyly intravenózní linky, pokud pacient dostává parenterální roztoky.

Standardní doporučený způsob podání je pomocí intravenózní intermitentní injekce nebo intravenózní kontinuální infuze.

4.3 Kontraindikace

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

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy) v anamnéze.

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

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

Závažné kožní nežádoucí 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.

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). Proto když vybíráme k léčbě ceftazidim, je třeba vzít v úvahu informace o prevalenci mikroorganismů produkujících ESBL.

Pseudomembranózní kolitida

Kolitida související s podáváním antibiotik nebo pseudomembranózní kolitida byla zaznamenána téměř u všech antibakteriálních přípravků, včetně ceftazidimu, a jejich závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. 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 snížit jeho dávku podle stupně poruchy funkce ledvin. 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.

Interference s testy a stanoveními

Při používání ceftazidimu nejsou ovlivněny testy na glykosurii založené na enzymatické bázi.

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

Léčivý přípravek Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok obsahuje 52 mg (2,3 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Léčivý přípravek Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok obsahuje 104 mg (4,6 mmol) sodíku v jedné injekční 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 s dietou 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 funkci (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 v úvahu možnost antagonistického působení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání 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 Ceftazidime Olikla má být předepsán těhotným ženám pouze tehdy, 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 kojení dítě. Ceftazidim je možné používat v období kojení.

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, makulopapulózní vyrážka nebo kopřivka, bolest a/nebo zánět po intramuskulární injekci a pozitivní výsledek Coombsova testu.

K určení frekvence častých a méně častých nežádoucích účinků byly použity údaje ze sponzorovaných i nesponzorovaných klinických studií. Frekvence všech dalších nežádoucích účinků byly stanoveny převážně pomocí údajů z hlášení po uvedení ceftazidimu na trh a ukazují spíše na četnost hlášení než na jejich skutečnou frekvenci. V každé skupině frekvencí 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<u>Třída orgánového systému</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Velmi vzácné</u>	<u>Není známo</u>
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 po intravenózním podání			
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Průjem a kolitida související s léčbou antibiotiky ² (viz bod 4.4) Bolest břicha Nauzea Zvracení		Poruchy chuti
Poruchy jater a žlučových cest	Přechodné elevace hodnot jednoho nebo více jaterních enzymů ³			Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Makulopapulózní vyrážka nebo kopřivka	Pruritus		Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-

				Johnsonův syndrom Erythema multiforme Angioedém Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁴ Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy ledvin a močových cest		Přechodné zvýšení koncentrace urey v krvi, dusíku močoviny v krvi a/nebo sérového kreatininu	Intersticiální nefritida Akutní renální selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest a/nebo zánět po intramuskulárním podání	Horečka		
Vyšetření	Pozitivní Coombsův test ⁵			

¹ U pacientů s poruchou funkce ledvin, u kterých nebyla dávka přípravku Ceftazidime Olikla vhodně snížena, byly hlášeny neurologické následky zahrnující tremor, myoklonus, křeče, encefalopatii a kóma.

² Průjem a kolitida mohou souviset s infekcí bakterií *Clostridioides difficile* a mohou se projevat jako pseudomembranózní kolitida.

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

⁴ Vzácně se vyskytla hlášení, kde byl DRESS dán 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

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

Příznaky předávkování se mohou objevit u pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým nebyla vhodně snížena dávka přípravku (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). 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 dávkového intervalu, při kterém koncentrace nevázaného ceftazidimu zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) pro jednotlivé cílové druhy (tj. % T > MIC).

Mechanismus rezistence

Bakteriální rezistence na ceftazidim 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,
- nepropustnost vnější membrány, která zabrání přístupu ceftazidimu k PBP v gramnegativních mikroorganismech,
- bakteriální efluxní pumpa.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti ceftazidimu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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.

Běžně 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</i> spp. (další) <i>Providencia</i> spp.
Druhy, u nichž získaná rezistence může být problémem
<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> ^{££} Viridující streptokoky
<u>Grampozitivní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegativní anaerobní mikroorganismy:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Přirozeně rezistentní druhy
<u>Grampozitivní aerobní mikroorganismy:</u> <i>Enterococcus</i> spp. 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.
£ Meticilin-citlivý <i>S.aureus</i> se považuje za přirozeně málo citlivý na ceftazidim. Všechny meticilin-rezistentní kmeny <i>S.aureus</i> jsou rezistentní i na ceftazidim. ££ <i>U.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 oblastech/zemích/regionech v rámci EU.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Méně než 10 % ceftazidimu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Koncentrací převyšujících minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro běžné patogeny lze dosáhnout v tělesných tkáních, tekutinách a sekretech, jako jsou kosti, srdce, žluč, sputum, komorový mok a synoviální, pleurální a peritoneální tekutina. Ceftazidim snadno prostupuje placentou a je vylučován do mateřského mléka. Penetrace ceftazidimu intaktní hematoencefalickou bariérou je slabá, takže v nepřítomnosti zánětu dosahuje v mozkomíšním moku nízkých hladin. Při meningitidě však ceftazidim dosahuje v mozkomíšním moku terapeutických koncentrací 4 až 20 mg/l, nebo i vyšších.

Biotransformace

Ceftazidim není v organismu metabolizován.

Eliminace

Po parenterálním podání klesají plazmatické hladiny s poločasem kolem 2 hodin. Ceftazidim je vylučován v nezměněné 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

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 2× denně bolusovou injekcí i.v. po dobu 7 dnů u pacientů ve věku 80 let a starších pohyboval v rozmezí 3,5 až 4 hodiny.

Pediatrická populace

Po podávání 25 až 30 mg/kg nedonošeným i donošeným novorozencům se poločas ceftazidimu prodloužil o 4,5 až 7,5 hodiny. Ve věku od 2 měsíců 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

Uhličitan sodný.

6.2 Inkompatibility

Přípravek Ceftazidime Olikla je méně stabilní v infuzním roztoku hydrogenuhličitanu sodného než v jiných intravenózních tekutinách. Proto se infuzní roztok hydrogenuhličitanu sodného nedoporučuje jako rozpouštědlo. Ceftazidime Olikla 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 se proto mají mezi podáním těchto dvou léčiv propláchnout.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C při rekonstituci ve vodě pro injekci nebo v kompatibilních roztocích uvedených níže.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C při rekonstituci ve vodě pro injekci nebo v kompatibilních roztocích uvedených níže.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Přípravek Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok je dodáván v 15ml injekční lahvičce ze skla třídy II nebo III s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s modrým plastovým víčkem.

Balení po 1, 10, 50 injekčních lahvičkách.

Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Přípravek Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok je dodáván v 50ml injekční lahvičce ze skla třídy II nebo III s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s červeným plastovým víčkem.

Balení po 1, 10, 50 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny lahvičky přípravku Ceftazidime Olikla jsou dodávány se sníženým tlakem. Při rozpouštění přípravku se uvolňuje oxid uhličitý a vytvoří se přetlak. Malé bublinky oxidu uhličitého v naředěném roztoku nejsou na závadu.

Návod k rekonstituci

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

Tabulka 7: Příprava injekčního roztoku

Velikost injekční lahvičky		Potřebné množství přidávaného rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g			
	Intramuskulární injekce	3	260
	Intravenózní bolusová injekce	10	90
2 g			
	Intravenózní bolusová injekce	10	170

Poznámka:

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

Tabulka 8: Příprava infuzního roztoku

Velikost injekční lahvičky		Potřebné množství přidávaného rozpouštědla (ml)	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g			
	Intravenózní infuze	50*	20
2 g			
	Intravenózní infuze	50*	40

* Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách.

Poznámka:

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

Roztoky mají světle žlutou až jantarovou barvu v závislosti na koncentraci, použitém rozpouštědle (ředidle) a podmínkách uchovávání. V rámci uvedených doporučení nemají tyto rozdíly v barvě roztoků nepříznivý vliv na účinnost přípravku.

Ceftazidim v roztoku o koncentraci v rozmezí 1–40 mg/ml je kompatibilní s:

- injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%),
- 1/6molárním injekčním roztokem natrium-laktátu,
- složeným roztokem natrium-laktátu (Hartmannův roztok),
- injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%),
- injekčním roztokem chloridu sodného 2,25 mg/ml (0,225%) a glukózy 50 mg/ml (5%),
- injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózy 50 mg/ml (5%),
- injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a glukózy 50 mg/ml (5%),

- injekčním roztokem chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a glukózy 40 mg/ml (4%),
- injekčním roztokem glukózy 100 mg/ml (10%),
- injekčním roztokem dextranu 40 (100 mg/ml; 10%) v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%),
- injekčním roztokem dextranu 40 (100 mg/ml; 10%) v injekčním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%),
- injekčním roztokem dextranu 70 (60 mg/ml; 6%) v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%),
- injekčním roztokem dextranu 70 (60 mg/ml; 6%) v injekčním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%).

Ceftazidim v roztoku o koncentraci v rozmezí 0,05–0,25 mg/ml je kompatibilní s:

- roztokem pro peritoneální dialýzu (laktátovým).

Ceftazidim v roztoku o koncentracích 90 mg/ml, 170 mg/ml a 260 mg/ml je kompatibilní s:

- injekčním roztokem lidokain-hydrochloridu 5 mg/ml (0,5%) nebo 10 mg/ml (1%).

Příprava roztoků pro 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 a 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.

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

Příprava roztoků pro i.v. infuzi z ceftazidimu 1 g a 2 g ve standardních injekčních lahvičkách (minivak nebo infuzní set s byretou)

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

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

Jakýkoli zbývajíc roztok antibiotika má být zlikvidován. Pouze k jednorázovému použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ceftazidime Olikla 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/300/22-C

Ceftazidime Olikla 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/301/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 6. 2026