

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceftazidime Swyssi 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 51,2 mg (2,23 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý nebo světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ceftazidime Swyssi 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, dospívající a děti ≥ 40 kg

<i>Intermitentní podávání</i>	
Infekce	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 otitis externa	
<i>Kontinuální infuze</i>	
Infekce	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	Infekce	Obvyklá dávka
<i>Intermitentní podávání</i>		
	Komplikované infekce	100–150 mg/kg/den ve třech

	močových cest	dílčích dávkách, maximální dávka 6 g/den
	Chronický hnisavý zánět středouší	
	Maligní otitis externa	
	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 léčených CAPD	
	<i>Kontinuální infuze</i>	
	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	Infekce	Obvyklá dávka
<i>Intermitentní podávání</i>		
	Většina infekcí	25–60 mg/kg/den ve dvou dílčích 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 Swyssi 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 ceftazidimu u pacientů s poruchou funkce ledvin – intermitentní infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná koncentrace kreatininu v séru $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Doporučená jednotlivá dávka ceftazidimu (g)	Frekvence dávkování (hodinový interval)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	1	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

U pacientů s těžkou infekcí je třeba zvýšit jednotlivou dávku o 50 % nebo je potřeba zvýšit frekvenci dávkování. U dětí je třeba clearance kreatininu upravit podle tělesného povrchu nebo ideální tělesné hmotnosti.

Děti < 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)**	Přibližná koncentrace 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 ceftazidimu pacientů s poruchou funkce ledvin – kontinuální infuze

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Clearance kreatininu (ml/min)	Přibližná koncentrace 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 ceftazidimu 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 ceftazidimu, jak je doporučeno v tabulkách 5 a 6.

Peritoneální dialýza

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

Kromě intravenózního podání může být ceftazidim 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 dílčích dávkách. Při nízkoprůtokové hemofiltraci je třeba postupovat podle doporučení pro poruchu funkce ledvin.

U pacientů léčených venovenózní hemofiltrací a venovenózní hemodialýzou je třeba postupovat 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	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Udržovací dávku je třeba podávat každých 12 hodin.

Způsob podání

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

Ceftazidim má být podáván intravenózní injekcí nebo infuzí, nebo hlubokou intramuskulární injekcí. Doporučená místa pro intramuskulární aplikaci jsou zevní horní kvadrant m. *glutei maximi* nebo laterální část stehna. Roztoky ceftazidimu mohou být podány 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.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ceftazidim, 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 kterýkoli jiný typ beta-laktamových antibiotik. Pacientům s anamnézou méně závažné hypersenzitivní reakce na jiná beta-laktamová antibiotika je nutné věnovat zvýšenou 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). Proto když vybíráme k léčbě ceftazidim, je třeba vzít v úvahu informace o prevalenci mikroorganismů produkujících ESBL.

Pseudomembranózní kolitida

Kolitida související s podáváním antibiotik a 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 přerušení léčby ceftazidimem a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Nesmí se podávat léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Funkce ledvin

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

Při používání 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

Tento léčivý přípravek obsahuje 51,2 mg (2,23 mmol) sodíku v jedné 1g injekční lahvičce, což odpovídá 2,55 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze s probenecidem a furosemidem.

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

Chloramfenikol prokázal *in vitro* antagonistický účinek k ceftazidimu a dalším cefalosporinům.

Klinický význam tohoto zjištění není znám, avšak plánuje-li se souběžná aplikace ceftazidimu s chloramfenikolem, je nutné vzít 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 Swyssi 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 kojené 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 ($< 1/10\,000$)

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 Parestezie
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 ceftazidimu 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 projevovat 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 ceftazidimu (viz body 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny ceftazidimu lze snížit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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:

- 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 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 a 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 aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</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 500 mg a 1 g ceftazidimu je rychle dosaženo maximální plazmatické hladiny 18, resp. 37 mg/l. 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 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 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

Uhličitán sodný

6.2 Inkompatibility

Ceftazidime Swyssi se nemá mísit ve stejné aplikační soupravě nebo injekční stříkačce s aminoglykosidy. Po přidání vankomycinu k roztoku ceftazidimu byla hlášena precipitace. Aplikační souprava a intravenózní přístup se proto mají mezi podáním těchto dvou léčiv propláchnout.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 3 roky

Po rekonstituci a/nebo naředění

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci/naředění po otevření před použitím byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C nebo po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C v chladničce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než doby uvedené výše pro chemickou a fyzikální stabilitu po rekonstituci/naředění před použitím.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ceftazidime Swyssi je balen v 15ml injekčních lahvičkách z čirého skla třídy III, uzavřených brombutylovou pryžovou zátkou (typ I) s hliníkovým uzávěrem.

Balení po 1, 5, 10, 25, 50, 60 nebo 100 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny lahvičky přípravku Ceftazidime Swyssi 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: Prášek pro injekční roztok

Velikost injekční lahvičky		Potřebné množství přidávaného rozpouštědla (ml)	Rozpouštědlo	Přibližná koncentrace (mg/ml)
1 g				
	Intramuskulární injekce	3 ml	0,5 % roztok lidokain-hydrochloridu; 1% roztok lidokain-hydrochloridu	260
	Intravenózní bolusová injekce	10 ml	voda pro injekci	90

Poznámka:

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

Tabulka 8: Prášek pro infuzní roztok

Velikost injekční lahvičky	Potřebné množství přidávaného	Rozpouštědlo	Přibližná koncentrace (mg/ml)
----------------------------	-------------------------------	--------------	-------------------------------

		rozpouštědla (ml)		
	1 g			
	Intravenózní infuze	50 ml*	0,9% roztok chloridu sodného; 5% roztok glukózy; 10% roztok glukózy; 0,45% roztok chloridu sodného + 5% roztok glukózy; 0,9% roztok chloridu sodného + 5% roztok glukózy; roztok Ringer-laktátu	20

* Rozpouštědlo se přidává ve dvou dávkách.

Poznámka:

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

Barva rekonstituovaných roztoků je v závislosti na koncentraci světle žlutá až jantarová. Koncentrovanější roztoky jsou tmavší.

Ceftazidim v roztoku o koncentraci v rozmezí 5–40 mg/ml je kompatibilní s:

- injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)
- roztokem Ringer-laktátu
- 5% roztokem glukózy
- 0,45% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy
- 0,9% roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy
- 10% roztokem glukózy

Ceftazidim v koncentracích uvedených v tabulce 7 může být rekonstituován pro intramuskulární použití 0,5% nebo 1% injekčním roztokem lidokain-hydrochloridu.

Příprava roztoku 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 všechny 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 intravenózními roztoky uvedenými výše.

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

K přípravě použijte celkem 50 ml kompatibilního rozpouštědla (uvedeného výše), které 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 prášku na čirý roztok.

Jakýkoli zbývající roztok antibiotika má 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

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14,
60528 Frankfurt am Main,
Německo
tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/487/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 9. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2025