

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ceftazidim Kabi 1 g
prášok na injekčný roztok

Ceftazidim Kabi 2 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ceftazidim Kabi 1g prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 mg ceftazidímu (vo forme pentahydrátu ceftazidímu).

Ceftazidim Kabi 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá fľaška obsahuje 2000 mg ceftazidímu (vo forme pentahydrátu ceftazidímu).

Pomocná látka: Tento liek obsahuje 2,3 mmol (52 mg) sodíka na 1000 mg ceftazidímu.

Pomocná látka: Tento liek obsahuje 4,6 mmol (104 mg) sodíka na 2000 mg ceftazidímu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ceftazidim je indikovaný na liečbu infekcií uvedených nižšie u dospelých a detí vrátane novorodencov (od narodenia).

- Nozokomiálna pneumónia
- Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze
- Bakteriálna meningitída
- Chronický hnisavý zápal stredného ucha
- Malígný zápal vonkajšieho ucha
- Komplikované infekcie močového traktu
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Infekcie kostí a kĺbov
- Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v spojení s akoukoľvek infekciou uvedenou vyššie, alebo je podozrenie, že s nimi súvisí.

Ceftazidím možno použiť v liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, u ktorej je podozrenie, že vznikla v dôsledku bakteriálnej infekcie.

Ceftazidím možno použiť v perioperačnej profylaxii infekcií močových ciest u pacientov, ktorí podstupujú transuretrálnu resekciu prostaty (trans-urethral resection of the prostate, TURP).

Pri výbere ceftazidímu je potrebné brať do úvahy jeho antibakteriálne spektrum, ktoré je obmedzené hlavne na aeróbne gramnegatívne baktérie (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ceftazidím sa má súbežne podávať s inými antibakteriálnymi látkami vždy, akonáhle by možné spektrum baktérií, ktoré spôsobujú dané ochorenie, nespadlo do jeho spektra účinnosti.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibiotických liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľka 1: Dospelí a deti \geq 40 kg

<i>Intermitentné podávanie</i>	
Infekcia	Dávka, ktorá sa má podať
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	100 - 150 mg/kg/deň každých 8 hodín, maximálne 9 g za deň ¹
Febrilná neutropénia	2 g každých 8 h
Nozokomiálna pneumónia	
Bakteriálna meningitída	
Bakteriémia*	
Infekcie kĺbov a kostí	1 - 2 g každých 8 h
Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	
Komplikované intraabdominálne infekcie	
Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD	
Komplikované infekcie močového traktu	1 - 2 g každých 8 h alebo 12 h
Perioperačná profylaxia pri transuretrálnej resekcii prostaty (TURP)	1 g pri uvedení do anestézie a druhá dávka pri odstraňovaní katétra
Chronický hnisavý zápal stredného ucha	1 - 2 g každých 8 h
Maligný zápal vonkajšieho ucha	
<i>Kontinuálna infúzia</i>	
Infekcia	Dávka, ktorá sa má podať
Febrilná neutropénia	Nárazová dávka 2 g nasledovaná kontinuálnou infúziou 4 - 6 g každých 24 h ¹
Nozokomiálna pneumónia	
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	
Bakteriálna meningitída	
Bakteriémia*	
Infekcie kĺbov a kostí	

Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív
Komplikované intraabdominálne infekcie
Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD

¹ U dospelých s normálnou funkciou obličiek sa použilo 9 g/deň bez vedľajších účinkov. *Ak súvisí, alebo je podozrenie, že súvisí s akoukoľvek infekciou uvedenou v časti 4.1.

Tabuľka 2: Deti < 40 kg

Dojčatá a batolátá > 2 mesiace a deti < 40 kg	Infekcia	Zvyčajná dávka
<i>Intermitentné podávanie</i>		
	Komplikované infekcie močového traktu	100 - 150 mg/kg/deň v troch rozdelených dávkach, maximálne 6 g/deň
	Chronický hnisavý zápal stredného ucha	
	Malígný zápal vonkajšieho ucha	
	Neutropenické deti	150 mg/kg/deň v troch rozdelených dávkach, maximálne 6 g/deň
	Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	
	Bakteriálna meningitída	
	Bakteriémia*	
	Infekcie kostí a kĺbov	100 - 150 mg/kg/deň v troch rozdelených dávkach, maximálne 6 g/deň
	Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	
	Komplikované intraabdominálne infekcie	
	Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD	
<i>Kontinuálna infúzia</i>		
	Febrilná neutropénia	Nárazová dávka 60 - 100 mg/kg nasledovaná kontinuálnou infúziou 100 - 200 mg/kg/deň, maximálne 6 g/deň
	Nozokomiálna pneumónia	
	Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	
	Bakteriálna meningitída	
	Bakteriémia*	
	Infekcie kostí a kĺbov	
	Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív	
	Komplikované intraabdominálne infekcie	
	Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD	
Novorodenci a dojčatá ≤ 2 mesiacov	Infekcia	Zvyčajná dávka
<i>Intermitentné podávanie</i>		

	Väčšina infekcií	25 - 60 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach ¹
¹ U novorodencov a dojčiat ≤ 2 mesiacov môže byť sérový polčas ceftazidímu 3- až 4-násobný ako u dospelých. *Ak súvisí, alebo je podozrenie, že súvisí s akoukoľvek infekciou uvedenou v časti 4.1.		

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ceftazidímu podávaného kontinuálnou infúziou u novorodencov a dojčiat vo veku ≤ 2 mesiace neboli stanovené.

Starší pacienti

Vzhľadom na zníženie klírensu ceftazidímu, ktoré súvisí s vekom, denná dávka za normálnych okolností nemá presiahnuť 3 g u pacientov starších ako 80 rokov.

Porucha funkcie pečene

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky u miernej alebo stredne závažnej poruche pečene. Nie sú k dispozícii údaje zo štúdií u pacientov so závažnou poruchou pečene (pozri tiež časť 5.2). Odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkcie obličiek

Ceftazidím sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme, preto sa má znížiť dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri tiež časť 4.4).

Na začiatku sa má podať nárazová dávka 1 g. Udržiavacie dávky sa majú stanoviť na základe klírensu kreatinínu:

Tabuľka 3: Odporúčané udržiavacie dávky ceftazidímu pri poruche funkcie obličiek - intermitentná infúzia

Dospelí a deti ≥ 40 kg

Klírens kreatinínu (ml/min)	Približná hodnota kreatinínu v sére $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Odporúčaná jednotlivá dávka ceftazidímu (g)	Frekvencia dávkovania (hodiny)
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 pacientov so závažnými infekciami sa má jednotlivá dávka zvýšiť o 50 % alebo sa má zvýšiť frekvencia dávkovania.

U detí sa má klírens kreatinínu prepočítať na plochu telesného povrchu alebo podľa čistej telesnej hmotnosti.

Deti < 40 kg

Klírens kreatinínu (ml/min)**	Približná hodnota kreatinínu v sére* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Odporúčaná individuálna dávka mg/kg telesnej hmotnosti	Frekvencia dávkovania (hodiny)
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 sérového kreatinínu sú pomocné hodnoty, ktoré nemusia určiť presne rovnaký stupeň zníženia funkcie u všetkých pacientov so zníženou funkciou obličiek. ** Odhadnutý na základe telesného povrchu alebo nameraný.			

Odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie bezpečnosti a účinnosti.

Tabuľka 4: Odporúčané udržiavacie dávky ceftazidímu pri poruche funkcie obličiek - kontinuálna infúzia

Dospelí a deti ≥ 40 kg

Klírens kreatinínu (ml/min)	Približná hodnota kreatinínu v sére $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	Nárazová dávka 2 g nasledovaná 1 -3 g / 24 hodín
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4,0)	Nárazová dávka 2 g nasledovaná 1 g / 24 hodín
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Nehodnotila sa

Pri voľbe dávky sa odporúča zvýšená opatrnosť. Odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie bezpečnosti a účinnosti.

Deti < 40 kg

Bezpečnosť a účinnosť ceftazidímu podávaného kontinuálnou infúziou deťom s hmotnosťou < 40 kg a s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené. Odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie bezpečnosti a účinnosti.

Ak sa u detí s poruchou funkcie obličiek použije kontinuálna infúzia, klírens kreatinínu sa má prepočítať na plochu telesného povrchu alebo podľa čistej telesnej hmotnosti.

Hemodialýza

Sérový polčas počas hemodialýzy sa pohybuje v rozmedzí od 3 do 5 hodín. Po každej hemodialýze sa majú zopakovať odporúčané udržiavacie dávky ceftazidímu uvedené v tabuľke nižšie.

Peritoneálna dialýza

Ceftazidím možno použiť pri peritoneálnej dialýze a kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD).

Okrem intravenózneho použitia sa ceftazidím môže zaviesť do dialyzačnej tekutiny (zvyčajne 125 mg - 250 mg na 2 litre dialyzačného roztoku).

U pacientov so zlyhávaním obličiek na kontinuálnej artériovenózne hemodialýze alebo vysokoprietokovej („high-flux“) hemofiltrácii na jednotkách intenzívnej starostlivosti: 1 g denne buď

ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach. Pri nízkoprietokovej („low-flux“) hemofiltrácii dodržiavajte dávky odporúčané pri poruche funkcie obličiek.

U pacientov s venovenóznou hemofiltráciou a venovenóznou hemodialýzou je potrebné sa riadiť odporúčaniami v dávkovaní v nižšie uvedených tabuľkách.

Tabuľka 5: Odporúčané dávky pri kontinuálnej venovenóznej hemofiltrácii

Reziduálna renálna funkcia (klírens kreatinínu ml/min)	Udržiavacia dávka (mg) pre rýchlosť ultrafiltrácie (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

¹Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 hodín.

Tabuľka 6: Odporúčané dávky počas kontinuálnej venovenóznej hemodialýzy

Reziduálna renálna funkcia (klírens kreatinínu ml/min)	Udržiavacia dávka (mg) pri rýchlosti prietoku dialyzátu ¹ :					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Rýchlosť ultrafiltrácie (l/h)			Rýchlosť ultrafiltrácie (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 Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 hodín.

Spôsob podávania:

Ceftazidím sa má podávať intravenóznou injekciou alebo infúziou, alebo hlbokou intramuskulárnou injekciou. Odporúčané miesta na podanie intramuskulárnej injekcie sú horný vonkajší kvadrant *gluteus maximus* alebo laterálna časť stehna. Roztoky ceftazidímu sa môžu podať priamo do žily alebo sa môžu zaviesť do infúznej súpravy, ak pacient dostáva parenterálne tekutiny.

Štandardne odporúčaná cesta podania je intravenóznou intermitentnou injekciou alebo intravenóznou kontinuálnou infúziou. Intramuskulárne podanie sa má zvážiť len keď intravenózne podanie je možné, alebo je menej vhodné pre pacienta.

Dávka závisí od závažnosti, citlivosti, miesta a typu infekcie a od veku a renálnej funkcie pacienta.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ceftazidím, na akékoľvek iné cefalosporíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná precitlivosť v anamnéze (napr. anafylaktická reakcia) na akékoľvek iné typy betalaktámových antibakteriálnych látok (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibakteriálnych látok boli hlásené závažné a občas fatálne reakcie z precitlivosti. V prípade závažných reakcií z precitlivosti sa musí liečba ceftazidímom okamžite ukončiť a začať adekvátne záchranné opatrenia.

Pred začatím liečby treba zistiť, či má pacient v anamnéze závažné reakcie z precitlivosti na ceftazidím, na iné cefalosporíny alebo na akýkoľvek iný typ betalaktámov. Opatrnosť je potrebná, ak sa ceftazidím podáva pacientom s anamnézou nezávažnej reakcie z precitlivosti na iné betalaktámové antibiotiká.

Spektrum antibakteriálnej aktivity

Ceftazidím má obmedzené spektrum antibakteriálnej aktivity. V monoterapii nie je vhodný na liečbu niektorých typov infekcií, pokiaľ sa patogén ešte nepreukázal a nie je známe, či je citlivý, alebo pokiaľ nie je silné podozrenie, že najpravdepodobnejší patogén (patogény) by bol vhodný na liečbu ceftazidímom. Toto sa týka najmä pri zvažovaní liečby pacientov s bakteriémiou a liečby bakteriálnej meningitídy, infekcií kože a mäkkých tkanív a infekcií kostí a kĺbov. Okrem toho, ceftazidím je citlivý na hydrolýzu niektorými zo širokospektrálnych betalaktamáz (extended spectrum beta lactamases, ESBL). Preto je pri výbere ceftazidímu na liečbu potrebné vziať do úvahy informácie o prevalencii mikroorganizmov produkujúcich ESBL.

Infekcie spájané s antibakteriálnymi látkami

Kolitída a pseudomembránová kolitída súvisiaca s antibakteriálnymi látkami sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach vrátane ceftazidímu a jej závažnosť môže byť mierna až život ohrozujúca. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov s hnačkou počas podávania ceftazidímu alebo následne po ňom (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby ceftazidímom a podanie špecifickej liečby pre *Clostridium difficile*. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku sa nemajú podávať.

Dlhodobé použitie môže spôsobiť zvýšený rast necitlivých organizmov (napr. enterokokov, plesní), čo si môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia. Je nevyhnutné opakovane prehodnotiť pacientov stav.

Funkcia obličiek/porucha funkcie

Súbežná liečba s vysokými dávkami cefalosporínov a nefrotoxických liekov, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid), môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek.

Ceftazidím sa vylučuje obličkami, preto sa má dávka znížiť podľa stupňa poruchy funkcie obličiek. Pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné starostlivo monitorovať s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť. Neurologické následky sa občas hlásili, keď sa dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek neznížila (pozri časti 4.2 a 4.8).

Interferencia s laboratórnymi testami

Ceftazidím neinterferuje s testami na glykozúriu, založenými na enzýmových metódach, ale môže mierne interferovať (falošná pozitivita) s metódami založenými na redukcii medi (Benediktova metóda, Fehlingova metóda, Clinitest).

Ceftazidím neinterferuje so stanovením kreatinínu pomocou alkalického pikrátu.

Pozitívny Coombsov test, ktorý sa v súvislosti s použitím ceftazidímu vyskytuje asi u 5 % pacientov, môže interferovať s krížovou krvnou skúškou.

Dôležitá informácia o jednej zo zložiek lieku Ceftazidim Kabi

Ceftazidim Kabi 1 g

Tento liek obsahuje približne 52 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ceftazidim Kabi 2 g

Tento liek obsahuje približne 104 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa vykonali s probenecidom a furosemidom.

Súbežné použitie vysokých dávok s nefrotoxickými liekmi môže nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Chloramfenikol pôsobí *in vitro* antagonisticky voči ceftazidímu a ostatným cefalosporínom. Klinická významnosť tohto zistenia nie je známa, ale ak sa navrhuje súbežné podávanie ceftazidímu s chloramfenikolom, má sa zvážiť možnosť antagonizmu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití ceftazidímu u tehotných žien.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na tehotenstvo, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Ceftazidim sa môže predpisovať tehotným ženám, len ak prínos preváži riziko.

Laktácia

Ceftazidim sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách, ale pri terapeutických dávkach sa nepredpokladá vplyv ceftazidímu na dojčené dieťa. Ceftazidim možno použiť počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonali sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. závrat), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú eozinofília, trombocytóza, flebitída alebo tromboflebitída pri intravenóznom podaní, hnačka, prechodné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, makulopapulárna alebo urtikariálna vyrážka, bolesť a/alebo zápal po intramuskulárnej injekcii a pozitívny Coombsov test.

Na určenie frekvencie častých a menej častých nežiaducich účinkov sa použili údaje zo sponzorovaných a nesponzorovaných klinických skúšaní. Frekvencie priradené ku všetkým ostatným nežiaducim účinkom sa určili hlavne pomocou údajov po uvedení lieku na trh a poukazujú skôr na počet hlásení ako na skutočnú frekvenciu. V rámci jednotlivých skupín

frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo:

Veľmi časté: ($\geq 1/10$)
 Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
 Menej časté: ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
 Zriedkavé: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
 Veľmi zriedkavé: ($< 1/10\ 000$)
 Neznáme: (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Kandidóza (vrátane vaginitídy a kandidózy ústnej dutiny)		
Porucha krvi a lymfatického systému	Eozinofília Trombocytóza	Neutropénia Leukopénia Trombocytopénia		Agranulocytóza Hemolytická anémia Lymfocytóza
Poruchy imunitného systému				Anafylaxia (vrátane bronchospazmu a/alebo hypotenzie) (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Závrat		Neurologické následky ¹ Parestézia
Poruchy ciev	Flebitída alebo tromboflebitída pri intravenóznom podávaní			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Hnačka a kolitída ² súvisiaca s použitím antibakteriálnych látok (pozri časť 4.4) Bolesť brucha Nevôľnosť Vracanie		Zlá chuť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Prechodné zvýšenie hladín jedného alebo viacerých pečerých enzýmov ³			Žltacka

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Makulopapulárna alebo urtikariálna vyrážka	Pruritus		Toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm Multiformný erytém Angioedém DRESS ⁵
Poruchy funkcie obličiek a močových ciest		Prechodné zvýšenie hladiny močoviny v krvi, dusíka močoviny v krvi a/alebo sérového kreatinínu	Intersticiálna nefritída Akútne zlyhanie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť a/alebo zápal po intramuskulárnej injekcii	Horúčka		
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	Pozitívny Coombsov test ⁴			
<p>¹ U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa dávka ceftazidímu dostatočne neznížila, sa hlásili neurologické následky vrátane tremoru, myoklónie, kŕčov, encefalopatie a kómy.</p> <p>² Hnačka a kolitída môžu byť spojené s <i>Clostridium difficile</i> a môžu sa prejaviť ako pseudomembránová kolitída.</p> <p>³ ALT (SGPT), AST (SGOT), LHD, GGT, alkalická fosfatáza.</p> <p>⁴ Pozitívny Coombsov test sa vyskytuje asi u 5 % pacientov a môže interferovať s križovou krvnou skúškou.</p> <p>⁵ Boli hlásené zriedkavé prípady, keď sa DRESS spájal s ceftazidímom.</p>				

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k neurologickým následkom, vrátane encefalopatie, kŕčov a kómy.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu vyskytnúť príznaky predávkovania, ak sa dávka dostatočne nezníži (pozri časti 4.2 a 4.4).

Sérové hladiny ceftazidímu sa môžu znížiť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Cefalosporíny tretej generácie,
ATC kód: J01DD02

Mechanizmus účinku

Ceftazidím inhibuje syntézu bunkovej steny baktérie po väzbe na proteíny viažuce penicilín (penicillin binding proteins, PBPs). Výsledkom je prerušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo vedie k lýze bakteriálnej bunky a smrti.

Vzťah medzi farmakokinetikou (FK) a farmakodynamikou (FD)

Pri cefalosporínoch sa preukázalo, že najdôležitejším farmakokineticko-farmakodynamickým ukazovateľom korelujúcim s účinnosťou *in vivo* je percento dávkovacieho intervalu, keď koncentrácia neviazaného liečiva zostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) ceftazidímu pre jednotlivé cieľové druhy (t.j. % T > MIC).

Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia na ceftazidím môže byť spôsobená jedným alebo viacerými z nasledujúcich mechanizmov:

- hydrolýza pôsobením betalaktamáz. Ceftazidím môže byť účinne hydrolyzovaný určitým rozšíreným spektrom betalaktamáz (ESBL) vrátane SHV (skupiny SBLS) a enzýmami AmpC, ktoré môžu byť indukované alebo trvalo odblokované v určitých aeróbných gramnegatívnych druhoch.
- znížená afinita bielkovín viažucich penicilín k ceftazidímu.
- nepriepustnosť vonkajšej steny membrány, ktorá zabraňuje prístupu ceftazidímu na bielkoviny viažuce penicilín v gramnegatívnych organizmoch.
- bakteriálnymi efluxnými pumpami.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC), ktoré stanovila Európska komisia pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), sú nasledujúce:

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2 - 4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	-	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov ²	≤ 4	8	> 8

S (susceptible) = citlivý, I (intermediate) = stredne citlivý, R (resistant) = rezistentný. ¹Hraničné hodnoty pri liečbe vysokými dávkami (2 g x 3).

²Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov sa stanovili prevažne na základe FK/FD údajov a nezávisia od distribúcií MIC v rámci špecifických druhov. Používajú sa len pri druhoch, ktoré nie sú uvedené v tabuľke alebo v poznámkach.

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže meniť v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané kmene a predovšetkým pri liečbe závažných infekcií sú potrebné miestne informácie o rezistencii.

V prípade potreby sa treba poradiť s odborníkom, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť ceftazidímu je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná.

<u>Bežne citlivé kmene</u>
Grampozitívne aeróby <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegatívne aeróby <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (ostatné)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Kmene, pre ktoré môže byť získaná rezistencia problémom</u>
Gramnegatívne aeróby <i>Acinetobacter baumannii</i> [‡] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (ostatné)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
Grampozitívne aeróby <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{‡‡}
Grampozitívne anaeróby <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Gramnegatívne anaeróby <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>
Grampozitívne aeróby <i>Enterokoky vrátane Enterococcus faecalis a Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
Grampozitívne anaeróby

<u>Bežne citlivé kmene</u>
<i>Clostridium difficile</i>
Gramnegatívne anaeróby <i>Bacteroides</i> spp. (<u>veľa kmeňov <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentných</u>)
Iné <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

‡ *S. aureus* citlivý na meticilín sa považuje za inherentne málo citlivý na ceftazidím. Všetky kmene *S. aureus* rezistentné na meticilín sú rezistentné na ceftazidím.

‡‡ V prípade *S. pneumoniae*, ktorý vykazuje strednú citlivosť alebo je rezistentný na penicilín, možno očakávať, že bude vykazovať aspoň zníženú citlivosť na ceftazidím.

+ Vysoká miera rezistencie sa pozorovala v jednej alebo viacerých oblastiach/krajinách/regiónoch v rámci EÚ.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní 1 g ceftazidímu sa maximálne hladiny dosiahnu rýchlo: 37 mg/l po dávke 1 g. Päť minút po intravenózne bolusovej injekcii sú plazmatické hladiny: 87 mg/l po dávke 1 g a 170 mg/l po dávke 2 g. Kinetiky ceftazidímu sú po intravenóznom alebo intramuskulárnom podaní jednorazových dávok v rozpätí od 0,5 do 2 g lineárne.

Distribúcia

Väzba ceftazidímu na sérové bielkoviny je nízka, asi 10 %. Koncentrácie prevyšujúce MIC pre bežné patogény je možné dosiahnuť v tkanivách, ako sú kosti, srdce, žľazník, spútum, komorový mok, synoviálna, pleurálna a peritoneálna tekutina. Ceftazidím rýchlo prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka. Penetrácia ceftazidímu neporušenou hematoencefalickou bariérou je slabá, takže v neprítomnosti zápalu dosahuje v cerebrospinálnej tekutine nízke hladiny. Pri meningitíde však ceftazidím dosahuje v cerebrospinálnej tekutine koncentrácie 4 až 20 mg/l alebo aj vyššie.

Biotransformácia

Ceftazidím sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Po parenterálnom podaní plazmatické hladiny klesajú s polčasom asi 2 hodiny. Ceftazidím sa vylučuje v nezmenenej forme do moču glomerulárnou filtráciou; približne 80 až 90 % dávky sa vylúči močom do 24 hodín. Menej ako 1 % sa vylučuje do žlče.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia ceftazidímu je znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek, preto sa má dávka znížiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Prítomnosť miernej až stredne závažnej hepatálnej dysfunkcie nemala žiaden vplyv na farmakokinetiku ceftazidímu u jednotlivcov, ktorým sa podávali 2 g intravenózne každých 8 hodín počas 5 dní, za predpokladu, že funkcia obličiek nebola porušená (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Znížený klírens pozorovaný u starších pacientov bol primárne z dôvodu zníženia renálneho klírnsu ceftazidímu, ktoré súvisí s vekom. Priemerný polčas eliminácie sa pohyboval v rozpätí 3,5 až 4 hodiny po jednotlivjej alebo opakovanej bolusovej i.v. injekcii 2 g dvakrát denne počas 7 dní u starších pacientov vo veku 80 rokov a starších.

Pediatrická populácia

Polčas ceftazidímu je predĺžený u predčasne narodených detí a novorodencov o 4,5 až 7,5 hodiny po dávkach 25 až 30 mg/kg. Avšak, od veku 2 mesiace sa polčas pohybuje v rozmedzí pre dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa s ceftazidímom nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

uhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Ceftazidím sa nemá miešať s roztokmi s pH vyšším ako 7,5, napr. injekčným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Ceftazidím a aminoglykozidy sa nemajú miešať v injekčnom roztoku z dôvodu rizika precipitácie.

Kanyly a katétre na intravenózne použitie sa majú prepláchnuť fyziologickým soľným roztokom medzi jednotlivými aplikáciami ceftazidímu a vankomycínu na zabránenie precipitácie.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný roztok: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala po dobu 6 hodín pri teplote 25 °C a 12 hodín pri teplote 5 °C po rekonštitúcii lieku s vodou na injekciu, 1 % roztokom lidokaínu, 0,9 % roztokom chloridu sodného, ringer laktátom a 10 % roztokom glukózy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky/fľašky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ceftazidim Kabi 1 g, prášok na injekčný roztok

Druh: Bezfarebné injekčné liekovky zo skla typu II, uzatvorené gumovými zátkami typu I, pokryté hliníkovými krytmi a vyklápacími viečkami z plastickej hmoty.

Obsah: Každé balenie obsahuje:

1 x 10 ml injekčná liekovka
10 x 10 ml injekčná liekovka

Ceftazidim Kabi 2 g, prášok na injekčný/infúzny roztok

Druh: Bezfarebné fľašky zo skla typu II, uzatvorené gumovými zátkami typu I, pokryté hliníkovými krytmi a vyklápacími viečkami z plastickej hmoty.

Obsah: Každé balenie obsahuje:

1 x 50 ml injekčná liekovka
10 x 50 ml injekčná liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Intravenózne použitie – injekcia

Pre priame intermitentné intravenózne podanie sa má ceftazidim rekonštituovať s vodou na injekciu (pozri tabuľku nižšie). Roztok sa musí aplikovať pomaly priamo do žily počas intervalu do 5 minút alebo podávať cez hadičku infúzneho setu.

Intramuskulárne použitie (pre 1 g)

Ceftazidim sa má rekonštituovať s vodou na injekciu alebo injekčným roztokom lidokaíniumchloridu 10 mg/ml (1 %), ako je to uvedené v tabuľke nižšie. Pred rekonštitúciou ceftazidimu s lidokaínom sa majú vziať do úvahy aj informácie pre lidokaín.

Intravenózne použitie – infúzia (pozri časť 4.2):

Pre intravenóznou infúziou sa má obsah 2 g fľašky rekonštituovať s 10 ml vody na injekciu (pre bolus) a 50 ml vody na injekciu (intravenózna infúzia) alebo jednej z kompatibilných intravenóznym tekutín. Podávajte intravenóznou infúziou počas 15-30 minút. Intermitentná intravenózna infúzia s infúznym setom Y-typu sa môže uskutočniť s kompatibilnými roztokmi. Počas infúzie roztoku s obsahom ceftazidimu je však potrebné prerušiť podávanie iného roztoku.

Všetky veľkosti injekčných liekoviek lieku Ceftazidim Kabi sa dodávajú pod zníženým tlakom. Pri rozpúšťaní lieku sa uvoľňuje oxid uhličitý a vzniká pretlak. Malé bublinky oxidu uhličitého v pripravenom roztoku si netreba všimnúť.

Pokyny na prípravu

Pozri dole uvedenú tabuľku na pridanie objemov a koncentrácie roztokov, ktoré môžu byť užitočné, keď sa vyžaduje delenie dávok.

Veľkosť injekčnej liekovky/fľašky		Množstvo pridaného rozpúšťadla (ml)	Približná koncentrácia (mg/ml)
1 g prášok na injekčný roztok			
1 g	Intramuskulárne	3 ml	260
	Intravenózny bolus	10 ml	90
2 g prášok na injekčný/infúzny roztok			
2 g	Intravenózny bolus	10 ml	170
	Intravenózna infúzia	50 ml*	40

* Pridanie sa má uskutočniť v 2 fázach.

Kompatibilné intravenózne tekutiny:

Pri koncentráciách ceftazidímu medzi 90 mg/ml a 260 mg/ml a 40 mg/ml a 170 mg/ml sa Ceftazidim Kabi prášok na injekčný roztok môže miešať v bežne používaných infúzných roztokoch:

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (fyziologický roztok),
- Ringerov laktátový roztok
- roztok glukózy 100 mg/ml (10 %)

Pri rekonštitúcii na intramuskulárne použitie sa Ceftazidim Kabi prášok na injekčný roztok môže tiež riediť s roztokmi lidokaínu 10 mg/ml (1 %).

Keď sa ceftazidim rozpúšťa, uvoľňuje sa oxid uhličitý a vzniká pretlak. Pre ľahké použitie sa majú dodržiavať odporúčané metódy rekonštitúcie uvedené nižšie.

Pokyny na rekonštitúciu:

Pre 1 g i.m./i.v.:

Príprava roztokov na bolusovú injekciu

1. Ihlou injekčnej striekačky prepichnete uzáver injekčnej liekovky a vstreknite odporúčaný objem rozpúšťadla. Podtlak môže uľahčiť vstreknutie rozpúšťadla. Vytiahnite ihlu.
2. Pretrepávajte obsah injekčnej liekovky, pokiaľ sa obsah nerozpustí. Pri rozpúšťaní sa uvoľňuje oxid uhličitý. Roztok bude číry v priebehu 1 až 2 minút.
3. Prevráťte injekčnú liekovku. Prepichnete ihlou uzáver injekčnej liekovky pri plne zasunutom pieste striekačky a natiahnite celý objem roztoku do injekčnej striekačky (tlak v injekčnej liekovke môže pomôcť pri ťažovaní). Dajte pozor, aby koniec ihly zostal v roztoku a aby sa nedostal mimo neho. Natiahnutý roztok môže obsahovať malé bublinky oxidu uhličitého, ktoré si netreba všímať.

Roztok sa môže podať priamo do žily, alebo do infúzneho setu, ak pacient dostáva parenterálne roztoky. Ceftazidim je kompatibilný s intravenóznymi roztokmi, ktoré sú uvedené vyššie.

Pre 2 g infúznou fľaškou

Návod na prípravu roztokov na i.v. infúziu z injekčného roztoku ceftazidímu v štandardnej fľaške (minivak alebo infúzny set s byretou):

1. Ihlou injekčnej striekačky prepichnete uzáver fľašky a vstreknite 10 ml rozpúšťadla.
2. Vytiahnite ihlu a fľašku pretrepávajte dovtedy, kým nie je roztok číry.
3. Nezavádzajte odzdušňovaciu ihlu, kým sa liek nerozpustí. Zaveďte odzdušňovaciu ihlu cez uzáver fľašky, aby sa vyrovnal tlak vo vnútri liekovky.
4. Pripravený roztok preneste do konečného dávkovacieho média (napr. minivak alebo infúzny set s byretou) tak, aby bol celkový objem aspoň 50 ml a podávajte intravenóznou infúziou počas 15 až 30 minút.

POZNÁMKA: Na zachovanie sterility lieku je dôležité, aby ihla, ktorá uvoľňuje plyn, nebola vpichnetá cez zátku injekčnej liekovky/fľašky ešte pred rozpustením lieku.

Riedenie sa má uskutočniť za aseptických podmienok.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podat' sa môžu len číre roztoky takmer bez častíc.

Neobsahuje bakteriálne endotoxíny.

Roztoky sú svetložlté až hnedožlté v závislosti od koncentrácie, rozpúšťadla a použitých podmienok uchovávania. V rámci uvedených odporúčaní účinko lieku nie je negatívne ovplyvnený týmito zmenami zafarbenia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.,
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ceftazidim Kabi 1 g: 15/0050/09-S
Ceftazidim Kabi 2 g: 15/0051/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.01.2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.10.2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022