

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ceftazidim ASH 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 g ceftazidímu (vo forme pentahydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Uhličitan sodný s obsahom približne 52 mg sodíka na injekčnú liekovku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely alebo svetložltý prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ceftazidim ASH je indikovaný dospelým, deťom a novorodencom (od narodenia) na liečbu infekcií uvedených nižšie:

- Nozokomiálna pneumónia
- Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze
- Bakteriálna meningitída
- Chronický hnisavý zápal stredného ucha
- Maligný 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.

Ceftazidim možno použiť u pacientov s neutropéniou na liečbu horúčky, u ktorej je podozrenie, že je v dôsledku bakteriálnej infekcie.

Ceftazidim 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 antibiotikami vždy, akonáhle by možné spektrum baktérií, ktoré spôsobujú dané ochorenie, nespado do jeho spektra účinnosti.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibiotík.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Tabuľka 1: Dospelí a deti  $\geq 40$  kg

| <b>Intermitentné podávanie</b>  |   |
|---|---|
| <i>Infekcia</i>   | <i>Dávka, ktorá sa má podať</i>   |
| Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze  | 100 až 150 mg/kg/deň každých 8 hodín, maximálne 9 g za deň <sup>1</sup>   |
| Febrilná neutropénia  | 2 g každých 8 hodín   |
| Nozokomiálna pneumónia  |   |
| Bakteriálna meningitída   |   |
| Bakteriémia*  |   |
| Infekcie kĺbov a kostí  | 1 g – 2 g každých 8 hodín   |
| Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív   |   |
| Komplikované intraabdominálne infekcie  |   |
| Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD  |   |
| Komplikované infekcie močového traktu   | 1 g – 2 g každých 8 hodín alebo 12 hodín  |
| 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 g – 2 g každých 8 hodín   |
| Malígný zápal vonkajšieho ucha  |   |
| <b>Kontinuálna infúzia</b>  |   |
| <i>Infekcia</i>   | <i>Dávka, ktorá sa má podať</i>   |
| Febrilná neutropénia  | Nárazová dávka 2 g nasledovaná kontinuálnou infúziou 4 až 6 g každých 24 hodín <sup>1</sup>   |
| Nozokomiálna pneumónia  |   |
| Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze  |   |
| Bakteriálna meningitída   |   |
| Bakteriémia*  | Infúzia jednej dávky rozpustenej účinnej látky nemá trvať viac ako 9 hodín (pozri časť 6.3).<br><br>Preto po rekonštitúcii má byť jedna dávka v infúznej tekutine podaná do 9 hodín, napríklad pre dávku 8 g/deň: 2 g nárazovej dávky nasledované 2 g kontinuálnej infúzie každých 8 hodín. |
| Infekcie kĺbov a kostí  |   |
| Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív   |   |
| Komplikované intraabdominálne infekcie  |   |
| Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD  |   |
| <sup>1</sup> 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 &lt; 40 kg

| <i>Dojčatá a batolata &gt; 2 mesiace a deti &lt; 40 kg</i>   | <i>Infekcia</i>                                    | <i>Zvyčajná dávka</i>  |
|--|--|--|
| <b>Intermitentné podávanie</b>   |  |  |
|  | 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                     |  |
|  | Deti s neutropéniou                                | 150 mg/kg/deň v troch rozdelených dávkach, maximálne 6 g/deň   |
|  | Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze   |  |
|  | Bakteriálna meningitída                            |  |
|  | Bakterémia*  |  |
|  | 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 |  |
| <b>Kontinuálna infúzia</b>   |  |  |
|  | 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                            |  |
|  | Bakterémia*  |  |
|  | Infekcie kostí a kĺbov                             |  |
|  | Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív        |  |
|  | Komplikované intraabdominálne infekcie             |  |
|  | Peritonitída spojená s dialýzou u pacientov s CAPD |  |
| <i>Novorodenci a dojčatá ≤ 2 mesiacov</i>  | <i>Infekcia</i>                                    | <i>Zvyčajná dávka</i>  |
| <b>Intermitentné podávanie</b>   |  |  |
|  | Väčšina infekcií                                   | 25 – 60 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach <sup>1</sup>   |
| <sup>1</sup> U novorodencov a dojčiat ≤ 2 mesiacov môže byť sérový polčas ceftazidímu 3- až 4-násobný ako u dospelých.<br>* Ak súvisí, alebo je podozrenie, že súvisí s akoukoľvek infekciou uvedenou v časti 4.1. |  |  |

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ceftazidímu ASH 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 pri miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene. Nie sú k dispozícii údaje zo štúdií u pacientov so závažnou poruchou funkcie 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 u pacientov s poruchou funkcie obličiek dávkovanie znížiť (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 Ceftazidimu ASH pri poruche funkcie obličiek – intermitentná infúzia

*Dospelí a deti  $\geq 40$  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 Ceftazidimu ASH pri poruche funkcie obličiek – kontinuálna infúzia

*Dospelí a deti  $\geq 40$  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 g až 3 g/24 hodín |
| 30 – 16                     | 200 – 350 (2,3 – 4,0)   | Nárazová dávka 2 g nasledovaná 1 g/24 hodín        |
| $\leq 15$                   | $> 350$ ( $> 4,0$ )   | Nehodnotila sa                                     |

Pri výbere dávky sa odporúča 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 hmoty.

#### Hemodialýza

Sérový polčas počas hemodialýzy je v rozmedzí od 3 do 5 hodín.

Po každej hemodialýze sa majú udržiavacie dávky ceftazidímu, odporúčané v tabuľke nižšie, zopakovať.

#### Peritoneálna dialýza

Ceftazidím možno použiť pri peritoneálnej dialýze a kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (*continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*).

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

U pacientov so zlyhávaním obličiek na kontinuálnej artériovenóznej 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) pri rýchlosti ultrafiltrácie (ml/min) <sup>1</sup> : |      |      |     |
|--|---|------|------|-----|
|  | 5   | 16,7 | 33,3 | 50  |
| 0  | 250   | 250  | 500  | 500 |
| 5  | 250   | 250  | 500  | 500 |
| 10   | 250   | 500  | 500  | 750 |
| 15   | 250   | 500  | 500  | 750 |
| 20   | 500   | 500  | 500  | 750 |

<sup>1</sup> Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 hodín.

Tabuľka 6: Odporúčané dávky počas kontinuálnej venovenóznej hemodialýzy

| Reziduálna renálna funkcia (klírens kreatinínu v ml/min) | Udržiavacia dávka (mg) pri rýchlosti prietoku dialyzátu <sup>1</sup> : |     |       |  |     |       |
|--|--|-----|-------|--|-----|-------|
|  | 1,0 liter/hodinu   |     |       | 2,0 litre/hodinu                       |     |       |
|  | Rýchlosť ultrafiltrácie (liter/hodinu)                                 |     |       | Rýchlosť ultrafiltrácie (liter/hodinu) |     |       |
|  | 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 |

<sup>1</sup> Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 hodín.

### Spôsob podávania

Ceftazidim ASH 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 Ceftazidimu ASH 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 zvažovať len keď intravenózna cesta nie je možná alebo je menej vhodná 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 liečivo, na akékoľvek iné cefalosporíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná precitlivenosť v anamnéze (napr. anafylaktická reakcia) na akékoľvek iný typ betalaktámovej antibakteriálnej látky (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 precitlivenosti. V prípade závažných reakcií z precitlivenosti sa musí liečba ceftazidímom okamžite ukončiť a musia sa začať adekvátne záchranné opatrenia.

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

#### Spektrum antibakteriálnej aktivity

Ceftazidim 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 platí najmä pri zvažovaní liečby pacientov s bakterémiou a liečby bakteriálnej meningitídy, infekcií kože a mäkkých tkanív a infekcií kostí a kĺbov. Okrem toho, ceftazidim 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.

#### Pseudomembranózna kolitída

Kolitída a pseudomembranózna kolitída súvisiaca s antibiotikami sa hlásila takmer pri všetkých antibiotikách, 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.

#### Funkcia obličiek

Súbežná liečba 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 príznaky sa občas hlásili, keď sa dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek neznížila (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Rast necitlivých organizmov

Dlhodobé používanie môže spôsobiť zvýšený rast necitlivých organizmov (napr. enterokokov, húb), čo si môže vyžadovať prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia. Opakované prehodnotenie pacientovho stavu je nevyhnutné.

#### Interferencia s laboratórnymi testami

Ceftazidím neinterferuje s testami na glykozúriu, založenými na enzýmových metódach, ale môže mierne interferovať s (falošná pozitivita) 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.

#### Obsah sodíka

Dôležitá informácia o jednej zo zložiek Ceftazidimu ASH:

Ceftazidim ASH 1 g obsahuje asi 52 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

To sa má vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

### **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 ASH sa má predpisovať tehotným ženám, len ak prínos preváži riziko.

### Dojčenie

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

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonalí 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

| <b>Trieda orgánových systémov</b>          | <b>Časté</b>   | <b>Menej časté</b>  | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>  |
|--|--|---|------------------------|---|
| <u>Infekcie a nákazy</u>                   |  | Kandidóza<br>(vrátane vaginitídy a kandidózy ústnej dutiny) |                        |   |
| <u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u> | Eozinofília<br>Trombocytóza                                | Neutropénia<br>Leukopénia<br>Trombocytopénia                |                        | Agranulocytóza<br>Hemolytická anémia<br>Lymfocytóza                       |
| <u>Poruchy imunitného systému</u>          |  |   |                        | Anafylaxia<br>(vrátane bronchospazmu a/alebo hypotenzie) (pozri časť 4.4) |
| <u>Poruchy nervového systému</u>           |  | Bolesť hlavy<br>Závrat                                      |                        | Neurologické následky <sup>1</sup><br>Parestézia                          |
| <u>Poruchy ciev</u>                        | Flebitída alebo tromboflebitída pri intravenóznom podávaní |   |                        |   |



|   |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
| <u>Poruchy gastrointerstinalneho traktu</u>   | Hnačka  | Hnačka a kolitída <sup>2</sup> súvisiaca s použitím antibakteriálnych látok (pozri časť 4.4)<br>Bolesť brucha<br>Nevôľnosť<br>Vracanie |  | Poruchy chuti  |
| <u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>  | Prechodné zvýšenie hladín jedného alebo viacerých pečeňových enzýmov <sup>3</sup> |  |  | Žltáčka  |
| <u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>  | Makulopapulárna alebo urtikariálna vyrážka  | Pruritus   |  | Toxická epidermálna nekrolýza<br>Stevensov-Johnsonov syndróm<br>Multiformný erytém<br>Angioedém<br>Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i> ) <sup>4</sup> |
| <u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>  |   | Prechodné zvýšenie hladiny močoviny v krvi, dusíka močoviny v krvi a/alebo sérového kreatinínu   | Intersticiálna nefritída<br>Akútne zlyhávanie obličiek |  |
| <u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>   | Bolesť a/alebo zápal po intramuskulárnej injekcii                                 | Horúčka  |  |  |
| <u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>   | Pozitívny Coombsov test <sup>5</sup>  |  |  |  |
| <p><sup>1</sup> U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa dávka ceftazidímu dostatočne neznižila, sa hlásili neurologické následky vrátane tremoru, myoklonie, kŕčov, encefalopatie a kómy.</p> <p><sup>2</sup> Hnačka a kolitída môžu byť spojené s <i>Clostridium difficile</i> a môžu sa prejaviť ako pseudomembránózna kolitída.</p> <p><sup>3</sup> ALT (SGPT), AST (SGOT), LHD, GGT, alkalická fosfatáza</p> <p><sup>4</sup> Boli hlásené zriedkavé prípady, keď sa DRESS spájal s ceftazidímom.</p> <p><sup>5</sup> Pozitívny Coombsov test sa vyskytuje asi u 5 % pacientov a môže interferovať s krížovou krvnou skúškou.</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 nezniží (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 baktérií 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.

#### Farmakokinetický (FK)/farmakodynamický (FD) vzťah

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 (*minimum inhibitory concentration*, 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:

- hydrolýzou prostredníctvom betalaktamáz. Ceftazidím môže byť účinne hydrolyzovaný širokospektrálnymi betalaktamázami (*extended spectrum beta-lactamases*, ESBL) – vrátane SHV, a enzýmami AmpC, ktoré môžu byť indukované alebo trvalo odblokované v určitých aeróbných gramnegatívnych bakteriálnych druhoch.
- zníženou afinitou proteínov viažucich penicilín pre ceftazidím
- nepriepustnosťou vonkajšej membrány, ktorá obmedzuje prístup ceftazidímu k proteínom viažúcim penicilín v gramnegatívnych organizmoch
- bakteriálnymi efluxnými pumpami.

#### Hraničné hodnoty pre rozlišovanie citlivosti a rezistencie

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC), ktoré umožňujú oddeliť patogény od rezistentných, sú podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) nasledujúce:

| Mikroorganizmus | Hraničné hodnoty pre rozlišovanie citlivosti a rezistencie (mg/l) |
|-----------------|---|
|-----------------|---|

|  | <b>S</b>         | <b>I</b> | <b>R</b> |
|--|------------------|----------|----------|
| Enterobacteriaceae                                 | ≤ 1              | 2 - 4    | > 4      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | ≤ 8 <sup>1</sup> | -        | > 8      |
| Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty <sup>2</sup> | ≤ 4              | 8        | > 8      |

S = citlivý, I = intermediálny, R = rezistentný.

<sup>1</sup> Hraničné hodnoty pre rozlišovanie citlivosti a rezistencie pri liečbe vysokými dávkami (2 g x 3).

<sup>2</sup> Hraničné hodnoty pre rozlišovanie citlivosti a rezistencie, ktoré nie sú druhovo špecifické, boli určené prevažne na základe údajov FK/FD a sú nezávislé na distribúcii MIC jednotlivých druhov. Používajú sa u druhov, ktoré nie sú uvedené v tabuľke alebo v doplnkoch.

### Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť ceftazidímu je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná, treba sa v prípade potreby poradiť s odborníkom.

|  |
|--|
| <b>Bežne citlivé druhy</b>   |
| <u>Grampozitívne aeróby:</u><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <u>Gramnegatívne aeróby:</u><br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella multocida</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus spp. (iné)</i><br><i>Providencia spp.</i>  |
| <b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>   |
| <u>Gramnegatívne aeróby:</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>£+</sup><br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Klebsiella spp. (iné)</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia spp.</i><br><i>Morganella morganii</i> |
| <u>Grampozitívne aeróby:</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>££</sup><br>Viridans skupina streptococcus   |
| <u>Grampozitívne anaeróby:</u><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Peptostreptococcus spp.</i>   |
| <u>Gramnegatívne anaeróby:</u><br><i>Fusobacterium spp.</i>  |
| <b>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</b>   |
| <u>Grampozitívne aeróby:</u>   |

|   |
|---|
| Enterokoky vrátane <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria</i> spp.   |
| <u>Grampozitívne anaeróby:</u><br><i>Clostridium difficile</i>  |
| <u>Gramnegatívne anaeróby:</u><br><i>Bacteroides</i> spp. (veľa kmeňov <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentných).   |
| <u>Ostatné:</u><br><i>Chlamydia</i> spp.<br><i>Mycoplasma</i> spp.<br><i>Legionella</i> spp.  |
| <sup>£</sup> <i>S. aureus</i> citlivý na meticilín sa považuje za inherentne málo citlivý na ceftazidím. Všetky kmene <i>S. aureus</i> rezistentné na meticilín sú rezistentné na ceftazidím.<br><sup>££</sup> V prípade <i>S. pneumoniae</i> , ktorý vykazuje strednú citlivosť alebo je rezistentný na penicilín, možno očakávať, že bude vykazovať aspoň zníženú citlivosť na ceftazidím.<br><sup>+</sup> Vysoká miera rezistencie sa pozorovala v jednej alebo viacerých oblastiach/krajinách/regiónoch v rámci EÚ. |

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní 500 mg a 1 g ceftazidímu sa maximálne hladiny dosiahnu rýchlo: 18 mg/l po dávke 500 mg a 37 mg/l po dávke 1 g. Päť minút po intravenózne bolusovej injekcii sú plazmatické hladiny: 46 mg/l po dávke 500 mg, 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, žlč, 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 poškodená (pozri časť 4.2).

### *Starší pacienti*

Znížený klírens pozorovaný u starších pacientov bol primárne z dôvodu zníženia renálneho klírensu ceftazidímu, ktoré súvisí s vekom. Priemerný polčas eliminácie sa pohyboval v rozpätí 3,5 až 4 hodiny po jednotlivej 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 ceftazidínom nevykonali.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Uhličitan sodný, bezvodý

### **6.2 Inkompatibility**

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

Ceftazidím je menej stabilný v injekcii hydrogenuhličitanu sodného ako v iných intravenózných tekutinách. Neodporúča sa ako rozpúšťadlo.

Ceftazidím a aminoglykozidy sa nemajú miešať v rovnakej súprave na podávanie alebo striekačke.

Bola hlásená precipitácia, keď bol do roztoku ceftazidímu pridaný vankomycín. Medzi podávaním týchto dvoch látok sa odporúča vypláchnuť súpravy na podávanie a intravenózne linky.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### Čas použiteľnosti pripraveného roztoku

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť za čas a podmienky uchovávania pred použitím má používateľ a normálne by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Fyzikálna a chemická stabilita pripraveného roztoku bola preukázaná:

- pre intravenózne podanie: počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C po rekonštitúcii lieku s vodou na injekciu alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného.
- pre intramuskulárne podanie: po rekonštitúcii lieku s lidokainom 0,5 % alebo 1,0 % sa má liek použiť okamžite. Roztok sa má pripraviť v čase podania a ihneď použiť.
- pre infúzne podanie: počas 8 hodín pri teplote 23 - 27 °C a počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke (typ III) s objemom 10 ml, uzatvorenej brómbutylovým gumovým uzáverom (typ I) a hliníkovým/plastovým vyklápacím viečkom.

Balenia obsahuje 10 injekčných liekoviek.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Pokyny na prípravu

Pozri tabuľku 7 a tabuľku 8 na pridanie objemov a koncentrácie roztokov, ktoré môžu byť užitočné, keď sa vyžaduje delenie dávok.

Tabuľka 7: Prášok na injekčný roztok

| Veľkosť injekčnej liekovky     | Množstvo rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml) | Približná koncentrácia (mg/ml) |
|--------------------------------|---|--------------------------------|
| 1 g                            |   |                                |
| Intramuskulárna injekcia       | 3 ml  | 260                            |
| Intravenózna bolusová injekcia | 10 ml   | 90                             |

Poznámka:

- Výsledný objem roztoku ceftazidímu v rekonštitučnom médiu sa zvyšuje v dôsledku vytesňovacieho faktora lieku, čo vedie ku koncentrácii v mg/ml uvedenej v tabuľke vyššie.

Tabuľka 8: Prášok na infúzny roztok

| Veľkosť injekčnej liekovky | Množstvo rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml) | Približná koncentrácia (mg/ml) |
|----------------------------|---|--------------------------------|
| 1 g                        |   |                                |
| Intravenózna infúzia       | 50 ml*  | 20                             |

\* Poznámka: Rozpúšťadlo sa pridáva v dvoch krokoch.

Poznámka:

- Výsledný objem roztoku ceftazidímu v rekonštitučnom médiu je zvýšený v dôsledku vytesňovacieho faktora lieku, čo vedie k uvedenej koncentrácii v mg/ml uvedenej v tabuľke vyššie.

Sfarbenie roztokov sa pohybuje v škále od bledožltého po jantárové, v závislosti od koncentrácie, rozpúšťadla a podmienok uchovávaní. V rámci stanovených odporúčaní nemajú takéto odchýlky v sfarbení roztoku nepriaznivý vplyv na účinnosť lieku.

Ceftazidím v roztoku s koncentráciou v rozmedzí 1 mg/ml až 40 mg/ml je kompatibilný s týmito roztokmi:

- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- M/6 molárny injekčný roztok mliečnanu sodného,
- zložený roztok mliečnanu sodného (Hartmannov roztok),
- 5 % a 10 % injekčný roztok glukózy,
- injekčný roztok chloridu sodného (0,225 %) a glukózy (5 %),
- injekčný roztok chloridu sodného (0,45 %) a glukózy (5 %),
- injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %) a glukózy (5 %),
- injekčný roztok chloridu sodného (0,18 %) a glukózy (4 %),
- 10 % injekčný roztok Dextranu 40 a 0,9 % roztoku chloridu sodného,
- 10 % injekčný roztok Dextranu 40 a 5 % roztoku glukózy,
- 6 % injekčný roztok Dextranu 70 a 0,9 % roztoku chloridu sodného,

- 6 % injekčný roztok Dextranu 70 a 5 % roztoku glukózy.

Ceftazidím v roztoku s koncentráciou v rozmedzí 90 mg/ml a 170 mg/ml je kompatibilný s týmito intravenóznymi roztokmi:

- voda na injekciu,
- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ceftazidím v roztoku s koncentráciou v rozmedzí 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml je kompatibilný s roztokom na peritoneálnu dialýzu (laktátovým).

Na intramuskulárne podanie v koncentraciách uvedených v tabuľke 7 sa môže k príprave injekčného roztoku ceftazidínu použiť 0,5 % alebo 1 % injekčný roztok lidokain-hydrochloridu.

#### 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. 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 naťahovaní). Dajte pozor, aby koniec ihly zostal v roztoku a aby sa nedostal mimo neho.

Tieto roztoky sa môžu podať priamo do žily alebo zaviesť do infúznej súpravy, ak pacient dostáva parenterálne tekutiny. Ceftazidím je kompatibilný s roztokmi k intravenóznemu podaniu uvedenými vyššie.

#### Návod na prípravu roztokov z ceftazidímu na intravenóznou infúziou v štandardných injekčných liekovkách (minivak alebo infúzny set s byretou):

Na prípravu použijete celkovo 50 ml kompatibilného rozpúšťadla, ktoré sa pridáva v DVOCH krokoch, ako je uvedené nižšie.

1. Ihlou injekčnej striekačky prepichnete uzáver injekčnej liekovky a vstreknite 10 ml rozpúšťadla.
2. Vytiahnite ihlu a pretrepte obsah injekčnej liekovky, pokiaľ roztok nie je číry.
3. Nezavádzajte od vzdušňovaciu ihlu, kým sa liek nerozpustí. Zaveďte od vzdušňovaciu ihlu cez uzáver injekčnej liekovky, 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 50 ml a podávajte intravenóznou infúziou počas 15 až 30 minút.

POZNÁMKA: Pre zachovanie sterility prípravku je dôležité, aby sa od vzdušňovacia ihla nezavádzala cez uzáver injekčnej liekovky, pokiaľ sa liek nerozpustí.

Iba na jednorazové použitie.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ASH s.r.o.  
Krmanova 1  
04001 Košice  
Slovenská republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

15/0032/24-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024