

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g ceftazidímu (vo forme pentahydrátu).

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 g ceftazidímu (vo forme pentahydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka obsahuje 52 mg (2,3 mmol) sodíka.

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Jedna injekčná liekovka obsahuje 104 mg (4,6 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely alebo takmer biely kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ceftazidime Olikla 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 CAPD (kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou)

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

Ceftazidím možno použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, u ktorej je podozrenie, že

je v dôsledku bakteriálnej infekcie.

Ceftazidím možno použiť v perioperačnej profylaxii infekcií močových ciest u pacientov, ktorí podstupujú transuretrálnu resekciu prostaty (TURP, *Trans-Urethral Resection of the Prostate*).

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 antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tabuľka 1: Dospelí a deti ≥ 40 kg

<i>Intermitentné podávanie</i>	
Indikácia	Odporúčaná dávka
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	100 až 150 mg/kg/deň každých 8 hodín, maximálne 9 g za deň ¹
Febrilná neutropénia	2 g každých 8 h
Nozokomiálna pneumónia	
Bakteriálna meningitída	
Bakterémia*	
Infekcie kĺbov a kostí	1 g – 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 g – 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 g – 2 g každých 8 h
Malígny zápal vonkajšieho ucha	
<i>Kontinuálna infúzia</i>	
Indikácia	Odporúčaná dávka
Febrilná neutropénia	Nasycovacia dávka 2 g nasledovaná kontinuálnou infúziou 4 až 6 g každých 24 h ¹
Nozokomiálna pneumónia	
Bronchopulmonálne infekcie pri cystickej fibróze	
Bakteriálna meningitída	
Bakterémia*	
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 nežiaducich 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	Indikácia	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	
	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	
<i>Kontinuálna infúzia</i>		
	Febrilná neutropénia	Nasycovacia 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	
Novorodenci a dojčatá ≤ 2 mesiacov	Indikácia	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 v porovnaní s dospelými. * Ak súvisí, alebo je podozrenie, že súvisí s akoukoľvek infekciou uvedenou v časti 4.1.		

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ceftazidime Olikla 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 klirensu kreatinínu:

Tabuľka 3: Odporúčané udržiavacie dávky lieku Ceftazidime Olikla pri poruche funkcie obličiek – intermitentná infúzia

Tabuľka 3a: Dospelí a deti ≥ 40 kg

Klírens kreatinínu (ml/min)	Približná hodnota kreatinínu v sére $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Odporúčaná jednotlivá dávka lieku Ceftazidime Olikla (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.

Tabuľka 3b: 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 lieku Ceftazidime Olikla 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 g až 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 výbere dávky sa odporúča opatrnosť. Odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie bezpečnosti a účinnosti.

Deti < 40 kg

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ceftazidime Olikla, 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 je v rozmedzí od 3 do 5 hodín.

Po každej hemodialýze sa majú udržiavacie dávky ceftazidímu, odporúčané v tabuľkách 3 a 4, 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 dialyzačného roztoku (zvyčajne 125 mg až 250 mg na 2 litre dialyzačného roztoku).

U pacientov so zlyhávaním obličiek na kontinuálnej artériovenózne hemodialýze alebo vysokoprietokovej (*high-flow*) hemofiltrácii na jednotkách intenzívnej starostlivosti: 1 g denne buď ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach. Pri nízkoprietokovej (*low-flow*) hemofiltrácii dodržiavajte dávky odporúčané pri poruche funkcie obličiek.

U pacientov s venovenóznou hemofiltráciou a venovenóznou hemodialýzou je potrebné sa riadiť odporúčaniami pre dávkovanie v tabuľkách 5 a 6.

Tabuľka 5: Odporúčané dávky pri kontinuálnej venovenóznej hemofiltrácii

Reziduálna renálna funkcia (klírens kreatinínu ml/min)	Udržiavacia dávka (mg) pri rýchlosti 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

¹ Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 h.

Tabuľka 6: Odporúčané dávky počas kontinuálnej venovenóznej hemodialýze

Reziduálna renálna funkcia (klírens kreatinínu v ml/min)	Udržiavacia dávka (mg) pri rýchlosti prietoku dialyzátu ¹ :					
	1,0 liter/h			2,0 liter/h		
	Rýchlosť ultrafiltrácie (liter/h)			Rýchlosť ultrafiltrácie (liter/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1 000
15	500	750	750	750	750	1 000

20	750	750	1 000	750	750	1 000
¹ Udržiavacia dávka sa má podávať každých 12 h.						

Spôsob podávania

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

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok 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 lieku Ceftazidime Olikla 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 intravenózna cesta nie je možná alebo je menej vhodná pre pacienta.

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok sa má podávať intravenóznou injekciou alebo infúziou. Roztoky lieku Ceftazidime Olikla 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.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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 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 precitlivosti. V prípade závažných reakcií z precitlivosti 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 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 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 platí najmä pri zvažovaní liečby pacientov s bakterémiou 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 (ESBL, *Extended Spectrum Beta Lactamases*). 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 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.

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

Rast necitlivých organizmov

Dlhodobé použitie 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 (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.

Obsah sodíka

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 52 mg (2,3 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 104 mg (4,6 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,2 % 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).

Chlóramfenikol pôsobí *in vitro* antagonisticky voči ceftazidímu a ostatným cefalosporínom. Klinická významnosť tohto zistenia nie je známa, ale ak sa navrhuje súbežné podávanie ceftazidímu s chlórarnfenikolom, má sa zväžiť 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).

Ceftazidime Olikla 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 pečenej 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).

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

<u>Poruchy gastrointerstiniálneho traktu</u>	Hnačka	Hnačka a kolitída ² súvisiaca s použitím antibakteriálnych látok (pozri časť 4.4) Bolesť brucha Nevolnosť Vracanie		Poruchy chuti
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	Prechodné zvýšenie hladín jedného alebo viacerých pečenejých enzýmov ³			Žltáčka
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>	Makulopapulárna alebo urtikariálna vyrážka	Pruritus		Toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm Multiformný erytém Angioedém Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>) ⁴
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>		Prechodné zvýšenie hladiny močoviny v krvi, dusíka močoviny v krvi a/alebo sérového kreatinínu	Intersticiálna nefritída 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 ⁵			

¹U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa dávka ceftazidimu dostatočne neznížila, sa hlásili neurologické následky vrátane tremoru, myoklonie, kŕčov, encefalopatie a kómy.

²Hnačka a kolitída môžu byť spojené s *Clostridium difficile* a môžu sa prejaviť ako pseudomembrnózna kolitída.

³ALT (SGPT), AST (SGOT), LHD, GGT, alkalická fosfatáza

⁴Boli hlásené zriedkavé prípady, keď sa DRESS spájal s ceftazidímom.

⁵Pozitívny Coombsov test sa vyskytuje asi u 5 % pacientov a môže interferovať s krížovou krvnou skúškou.

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 neznižuje (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 (PBP, *Penicillin Binding Proteins*). Výsledkom je prerušenie biosyntézy bunkovej steny (peptidoglykán), čo vedie k lýze bakteriálnej bunky a smrti.

Farmakokinetický/farmakodynamický 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 (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 (ESBL) – vrátane SHV, skupiny ESBL, a enzýmami AmpC, ktoré môžu byť indukované alebo trvalo aktivované v určitých aeróbných gramnegatívnych bakteriálnych druhoch.
- zníženou afinitou proteínov viažucich penicilín pre ceftazidím.
- nepriepustnosťou vonkajšej membrány, ktorá obmedzuje prístup ceftazidímu k proteínom viažucim penicilín v gramnegatívnych organizmoch.
- bakteriálnymi efluxnými pumpami.

Hraničné hodnoty citlivosti

Interpretačné kritériá minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre testovanie citlivosti pre pentahydrát ceftazidímu boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Bežne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gramnegatívne aeróby:</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. (iné) <i>Providencia</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Gramnegatívne aeróby:</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. (iné) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Morganella morganii</i>
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{‡‡} Skupina viridujúcich streptokokov
<u>Grampozitívne anaeróby:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Gramnegatívne anaeróby:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
<u>Grampozitívne aeróby:</u> <i>Enterococcus</i> spp vrátane <i>Enterococcus faecalis</i> a <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Grampozitívne anaeróby:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gramnegatívne anaeróby:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (veľa kmeňov <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentných)
<u>Ostatné:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[‡] <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.
^{‡‡} 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.
⁺ 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 37 mg/l dosiahnu rýchlo. Päť minút po intravenózne bolusovej injekcii obsahujúcej 1 g alebo 2 g, sú plazmatické hladiny 87 mg/l a 170 mg/l, v uvedenom poradí. Kinetika ceftazidímu je po intravenóznom alebo intramuskulárnou podaní jednorazových dávok v rozpätí od 0,5 do 2 g lineárna.

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 jednotlivkej 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 mesiacov 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

Uhlíčitán sodný, bezvodý.

6.2 Inkompatibility

Ceftazidím je menej stabilný v injekcii hydrogenuhličitanu sodného ako v iných intravenózných roztokoch. Neodporúča sa ako rozpúšťadlo. Ceftazidime Olikla 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 liečiv sa odporúča vypláchnuť súpravy na podávanie a intravenózne linky.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C a počas 2 hodín pri teplote 25 °C vo vode na injekcie alebo vhodnom roztoku uvedenom nižšie.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C a počas 2 hodín pri teplote 25 °C vo vode na injekcie alebo vhodnom roztoku uvedenom nižšie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajú v vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok je balený v 15 ml injekčnej liekovke zo skla typu II alebo typu III s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s modrým plastovým viečkom.

Dostupné v baleniach po 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok je balený v 15 ml injekčnej liekovke zo skla typu II alebo typu III s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s červeným plastovým viečkom.

Dostupné v baleniach po 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetky veľkosti injekčných liekoviek lieku Ceftazidime Olikla sa dodávajú pod zníženým tlakom. Keď sa liek rozpúšťa, uvoľňuje sa oxid uhličitý a vytvára sa pretlak. Malé bublinky oxidu uhličitého v rekonštituovanom roztoku možno ignorovať.

Pokyny na rekonštitúciu

V tabuľke 7 a tabuľke 8 sú uvedené objemy, ktoré treba pridať a koncentrácie roztoku, ktoré môžu byť užitočné, keď sa vyžadujú čiastkové dávky.

Tabuľka 7: Príprava injekčného roztoku

Veľkosť injekčnej liekovky		Množstvo rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml)	Približná koncentrácia (mg/ml)
1 g			
	intramuskulárna injekcia	3	260
	intravenózna bolusová injekcia	10	90
2 g			
	intravenózna bolusová injekcia	10	170

Poznámka:

- Výsledný objem roztoku ceftazidímu v rekonstitučnom médiu je zvýšený v dôsledku vytesňovacieho faktora lieku, čo vedie k uvedeným koncentráciám v mg/ml uvedeným v tabuľke vyššie.

Tabuľka 8: Príprava infúzneho roztoku

Veľkosť injekčnej liekovky		Množstvo rozpúšťadla, ktoré treba pridať (ml)	Približná koncentrácia (mg/ml)
1 g			
	intravenózna infúzia	50*	20
2 g			
	intravenózna infúzia	50*	40

* Pridávanie má prebiehať v dvoch fázach.

Poznámka:

- Výsledný objem roztoku ceftazidímu v rekonstitučnom médiu je zvýšený v dôsledku vytesňovacieho faktora lieku, čo vedie k uvedeným koncentráciám v mg/ml uvedeným v tabuľke vyššie.

Farebný rozsah roztokov je od svetložltej po jantárovú v závislosti od koncentrácie, rozpúšťadla a použitých podmienok uchovávania. V rámci uvedených odporúčaní nie je účinnosť lieku týmito farebnými variáciami nepriaznivo ovplyvnená.

Ceftazidím v koncentráciách medzi 1 mg/ml a 40 mg/ml je kompatibilný s:

- injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- M/6 injekčným roztokom mliečnanu sodného,
- zloženým injekčným roztokom mliečnanu sodného (Hartmannov roztok),
- injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %),
- injekčným roztokom chloridu sodného 2,25 mg/ml (0,225 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %),
- injekčným roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %),
- injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %),
- injekčným roztokom chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18 %) a glukózy 40 mg/ml (4 %),
- injekčným roztokom glukózy 100 mg/ml (10 %),
- injekčným roztokom Dextranu 40 (100 mg/ml, 10 %) v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- injekčným roztokom Dextranu 40 (100 mg/ml, 10 %) v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %),
- injekčným roztokom Dextranu 70 (60 mg/ml, 6 %) v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- injekčným roztokom Dextranu 70 (60 mg/ml, 6 %) v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Ceftazidím v koncentráciách medzi 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml je kompatibilný s:

- roztokom na intraperitoneálnu dialýzu (mliečnan)

Ceftazidím v koncentráciách 90 mg/ml, 170 mg/ml a 260 mg/ml je kompatibilný s:

- injekčným roztokom lidokaínium-chloridu 5 mg/ml (0,5 %) alebo 10 mg/ml (1 %)

Príprava roztokov na bolusovú injekciu

1. Ihlou injekčnej striekačky prepichnete uzáver injekčnej liekovky a vpichnete odporúčaný objem rozpúšťadla. Vákuum môže pomôcť vstupu rozpúšťadla. Vytiahnite ihlu injekčnej striekačky.
2. Pretrepávajte, aby sa obsah rozpustil: pri rozpúšťaní sa uvoľňuje oxid uhličitý a 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, ktorým nie je potrebné venovať pozornosť.

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

Príprava roztokov na i.v. infúziu z ceftazidímu v štandardnej injekčnej liekovke (minivak alebo súprava typu byreta):

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

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

Poznámka: Pre zachovanie sterility lieku je dôležité, aby sa odzdušňovacia ihla nezavádzala cez uzáver injekčnej liekovky, pokým sa liek nerozpustí.

Akýkoľvek zvyškový roztok antibiotika sa má zlikvidovať. Len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ceftazidime Olikla 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0186/24-S
Ceftazidime Olikla 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0187/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2022/04171-REG, 2022/04172-REG

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024