

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidime Kabi, 2000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 2000 mg ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci ceftazydymu pięciowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 4,6 mmol (104 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Proszek o barwie białej do żółtawej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftazydym jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u pacjentów dorosłych i dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia).

- Szpitalne zapalenie płuc.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne.
- Zakażenia kości i stawów.
- Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD, ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Leczenie pacjentów z bakteriami, której związek z którymkolwiek z wymienionych wyżej zakażeń jest stwierdzony lub prawdopodobny.

Ceftazydym można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią i gorączką, przypuszczalnie wywołaną zakażeniem bakteryjnym.

Ceftazydym można stosować w okołoperacyjnej profilaktyce zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP, ang. trans-urethral resection of the prostate).

Wybierając ceftazydym należy wziąć pod uwagę spektrum jego działania przeciwbakteryjnego, obejmujące głównie tlenowe bakterie Gram-ujemne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ceftazydym należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi zawsze, gdy tylko rodzaj bakterii wywołujących zakażenie mógłby wykraczać poza zakres działania ceftazydymu.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Pacjenci dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

| <i>Podawanie przerywane</i> | |
|--|--|
| Zakażenie | Dawka do podania |
| Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą | 100 do 150 mg/kg mc./dobę co 8 godzin, do 9 g na dobę ¹ |
| Gorączka neutropeniczna | 2 g co 8 godzin |
| Szpitalne zapalenie płuc | |
| Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | |
| Bakteriemia* | |
| Zakażenia kości i stawów | 1 do 2 g co 8 godzin |
| Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | |
| Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne | |
| Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD | |
| Powikłane zakażenia dróg moczowych | 1 do 2 g co 8 lub 12 godzin |
| Okołooperacyjne zapobieganie zakażeniom dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) | 1 g podczas wprowadzenia do znieczulenia i druga dawka podczas wyjmowania cewnika |
| Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego | 1 g do 2 g co 8 godzin |
| Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego | |
| <i>Podawanie w ciągłej infuzji</i> | |
| Zakażenie | Dawka do podania |
| Gorączka neutropeniczna | Dawka nasycająca 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 do 6 g co 24 godziny ¹ |
| Szpitalne zapalenie płuc | |
| Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą | |
| Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | |
| Bakteriemia* | |
| Zakażenia kości i stawów | |
| Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | |
| Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne | |
| Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD | |
| ¹ U pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek stosowano dawkę 9 g/dobę bez wystąpienia działań niepożądanych. | |
| * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1. | |

Tabela 2. Dzieci o masie ciała <40 kg

| Niemowlęta w wieku >2 miesięcy i dzieci <40 kg | Zakażenie | Dawka zazwyczaj stosowana |
|---|---|---|
| Podawanie przerywane | | |
| | Powikłane zakażenia dróg moczowych | 100 do 150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę |
| | Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego | |
| | Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego | |
| | Neutropenia u dzieci | 150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę |
| | Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą | |
| | Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | |
| | Bakteriemia* | |
| | Zakażenia kości i stawów | 100 do 150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę |
| | Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | |
| | Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne | |
| | Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD | |
| Podawanie w ciągłej infuzji | | |
| | Gorączka neutropeniczna | Dawka nasycająca 60 do 100 mg/kg mc., a następnie ciągła infuzja w dawce 100 do 200 mg/kg mc./dobę, nie więcej niż 6 g/dobę |
| | Szpitalne zapalenie płuc | |
| | Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą | |
| | Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | |
| | Bakteriemia* | |
| | Zakażenia kości i stawów | |
| | Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich | |
| | Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne | |
| | Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD | |
| Noworodki i niemowlęta w wieku ≤2 miesięcy | Zakażenie | Dawka zazwyczaj stosowana |
| Podawanie przerywane | | |
| | Większość zakażeń | 25 do 60 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych ¹ |
| ¹ U noworodków i niemowląt w wieku ≤2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych pacjentów. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1. | | |

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ceftazydymu podawanego w ciągłej infuzji u noworodków i niemowląt w wieku ≤2 miesięcy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na związany z wiekiem, zmniejszony klirens ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany dawkowania w łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. Brak danych z badań dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkt 5.2).

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek

Ceftazydym jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć jego dawkę (patrz także punkt 4.4).

Należy podać początkową dawkę nasycającą 1 g ceftazydymu. Dawki podtrzymujące należy dostosować do klirensu kreatyniny.

Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek – infuzja przerywana

Pacjenci dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

| Klirens kreatyniny (ml/min.) | Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Zalecana pojedyncza dawka ceftazydymu (g) | Częstość dawkowania (w godzinach) |
|------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | 1,0 | 12 |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | 1,0 | 24 |
| 15-6 | 350-500 (4,0-5,6) | 0,5 | 24 |
| <5 | >500 (>5,6) | 0,5 | 48 |

U pacjentów z ciężkimi zakażeniami, należy zwiększyć pojedynczą dawkę produktu leczniczego o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania.

U dzieci klirens kreatyniny należy obliczać uwzględniając powierzchnię ciała lub beztłuszczową masę ciała.

Dzieci o masie ciała <40 kg

| Klirens kreatyniny (ml/min.)** | Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Zalecana pojedyncza dawka ceftazydymu (mg/kg mc.) | Częstość dawkowania (w godzinach) |
|--------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| 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 |

* Wartości stężenia kreatyniny w surowicy są wartościami wskaźnikowymi, które mogą nie wskazywać tego samego stopnia zmniejszenia czynności nerek u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek.

** Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego.

Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek - ciągła infuzja

Pacjenci dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

| Klirens kreatyniny (ml/min.) | Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Częstość dawkowania (w godzinach) |
|------------------------------|--|--|
| 50-31 | 150-200 (1,7-2,3) | Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g do 3 g na 24 godziny |
| 30-16 | 200-350 (2,3-4,0) | Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g na 24 godziny |
| ≤ 15 | >350 ($>4,0$) | Nieokreślona |

Należy zachować staranność w dobieraniu dawek. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego.

Dzieci o masie ciała <40 kg

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ceftazydymu podawanego w ciągłej infuzji u dzieci z zaburzeniami czynności nerek, o masie ciała <40 kg, nie zostały określone. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego.

Jeśli u dzieci z zaburzeniami czynności nerek stosuje się ciągłą infuzję, klirens kreatyniny należy obliczać uwzględniając powierzchnię ciała lub beztłuszczową masę ciała.

Hemodializa

Okres półtrwania ceftazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin.

Po zakończeniu każdej hemodializy zaleca się podanie dawki podtrzymującej ceftazydymu według poniższej tabeli.

Dializa otrzewnowa

Ceftazydym można stosować u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej i w ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD).

Oprócz podawania ceftazydymu dożylnie, można go podawać również w płynie dializacyjnym (zwykle 125 do 250 mg na 2 litry płynu do dializy).

Pacjentom z niewydolnością nerek poddawanych ciągłej tętniczo-żylniej hemodializie lub wysokoprzepływowej hemofiltracji na oddziałach intensywnej terapii: 1 g ceftazydymu na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych niskoprzepływowej hemofiltracji dawkowanie jest takie, jak zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

Pacjentom poddawanych żylna-żylniej hemofiltracji i żylna-żylniej hemodializie należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zalecane dawki podczas ciągłej żylna-żylniej hemofiltracji

| Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min) | Dawka podtrzymująca (mg) w zależności od szybkości ultrafiltracji (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 Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylny-żylnej hemodializy

| Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min.) | Dawka podtrzymująca (mg) w zależności od szybkości wprowadzanego dializatu ¹ | | | | | |
|---|---|-----|------|---------------------------------------|-----|------|
| | 1,0 litr/godz. | | | 2,0 litry/godz. | | |
| | Szybkość ultrafiltracji (litry/godz.) | | | Szybkość ultrafiltracji (litry/godz.) | | |
| | 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 |

¹Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Sposób podawania

Ceftazydym podaje się we wstrzyknięciu albo infuzji dożylny lub głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Zalecane miejsca podania domięśniowego to górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego lub boczna część uda. Roztwory ceftazydymu można podawać bezpośrednio do żyły lub przez zestaw do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny pozajelitowo.

Podstawową zalecaną drogą podania jest wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe należy rozważyć jedynie, gdy podanie dożylne nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustrojów, miejsca i rodzaju zakażenia oraz od wieku i czynności nerek pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftazydym lub na inne antybiotyki cefalosporynowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna) w wywiadzie na inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego (penicyliny, monobaktamy, karbapenemy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, obserwowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, niekiedy zakończonych zgonem. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać leczenie ceftazydymem i wdrożyć odpowiednie postępowanie ratunkowe.

Przed wdrożeniem leczenia, należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący ciężkich reakcji nadwrażliwości na ceftazydym, inne cefalosporyny lub na inny rodzaj antybiotyku beta-laktamowego. Należy zachować ostrożność podczas podawania ceftazydymu pacjentom, u których w przeszłości wystąpiły nieciężkie reakcje nadwrażliwości na inne antybiotyki beta-laktamowe.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Ceftazydym ma ograniczony zakres działania przeciwbakteryjnego. Nie jest odpowiedni do stosowania jako jedyny produkt leczniczy w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wcześniej określono patogen i wiadomo, że jest on wrażliwy lub jest wysoce prawdopodobne,

że będzie on wrażliwy na leczenie ceftazydymem. Dotyczy to szczególnie ustalania sposobu leczenia pacjentów z bakteriami, a także leczenia bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz zakażeń kości i stawów. Ponadto ceftazydym jest wrażliwy na hydrolizę przez niektóre z beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum (ESBL). Dlatego też wybierając ceftazydym do leczenia, należy uwzględnić informacje dotyczące częstości występowania bakterii wytwarzających ESBL.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Po podaniu prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftazydymu, opisywano występowanie zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem antybiotyku, oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, o nasileniu od łagodnego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania ceftazydymu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftazydymem i podanie produktów leczniczych działających na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Długotrwałe stosowanie może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoków, grzybów) i może być konieczne przerwanie leczenia oraz podjęcie właściwego postępowania. Niezbędna jest okresowa ocena stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie dużych dawek cefalosporyn jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, takimi jak antybiotyki aminoglikozydowe lub silnie działające leki moczopędne (np. furosemid), może niekorzystnie wpływać na czynność nerek.

Ceftazydym jest wydalany przez nerki, dlatego też jego dawkę należy zmniejszyć proporcjonalnie do stopnia ich zaburzenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ściśle kontrolować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ceftazydymu. Sporadycznie donoszono o występowaniu objawów neurologicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których nie zmniejszono dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Ceftazydym nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych wykrywających glukozę w moczu, ale mogą wystąpić niewielkie zmiany (fałszywie dodatnie) wyników testów po zastosowaniu metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest).

Ceftazydym nie wpływa na wynik alkalicznej próby pikrynianowej na kreatyninę.

U około 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego wyniku testu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności krwi (próby krzyżowej).

Ważne informacje dotyczące jednego ze składników produktu leczniczego Ceftazidime Kabi

Ten produkt leczniczy zawiera 104 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem.

Stosowanie dużych dawek ceftazydymu jednocześnie z lekami nefrotoksycznymi, może niekorzystnie wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol jest *in vitro* antagonistą ceftazydymu i innych cefalosporyn. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne, ale należy to uwzględnić podczas jednoczesnego stosowania chloramfenikolu i ceftazydymu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ceftazydymu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Ceftazydym należy stosować u kobiet w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego, ale podczas podawania ceftazydymu w dawkach terapeutycznych nie jest spodziewany jego wpływ na karmione piersią niemowlę. Ceftazydym można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: eozynofilia, trombocytoza, zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył związane z podawaniem dożylnym, biegunka, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywkowa, ból i (lub) zapalenie po podaniu domięśniowym oraz dodatni wynik testu Coombs'a.

Na podstawie danych ze sponsorowanych i niesponsorowanych badań klinicznych ustalono częstości często i niezbyt często występujących działań niepożądanych. Częstości występowania wszystkich pozostałych działań niepożądanych ustalono głównie na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i odnoszą się raczej do częstości ich zgłaszania niż do ich rzeczywistej częstości występowania. W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

- bardzo często $\geq 1/10$,
- często $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,
- rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,
- bardzo rzadko $< 1/10\ 000$,
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja narządów i układów | Często | Niezbyt często | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|------------------------------------|-----------------------------|---|---------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej) | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Eozynofilia Trombocytoza | Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia | | Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Ból głowy Zawroty głowy | | Powikłania neurologiczne ¹ Parestezje |
| Zaburzenia naczyniowe | Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas podawania dożylnego | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | Biegunka i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty | | Zaburzenia smaku |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³ | | | Żółtaczką |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywka | Świąd | | Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) ⁵ |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi | Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego | Gorączka | | |
| Badania diagnostyczne | Dodatni wynik testu Coombs'a ⁴ | | | |

- ¹ Donoszono o występowaniu powikłań neurologicznych obejmujących drżenia, mioklonie, drgawki, encefalopatię i śpiączkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.
- ² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z zakażeniem *Clostridium difficile* i mogą mieć postać rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.
- ³ AlAT (SGPT), AspAT (SGOT), LDH, GGTP, fosfatazy zasadowej.
- ⁴ Dodatni wynik testu Coombs'a występuje u ok. 5% pacjentów i może zaburzać wynik próby zgodności krwi (próby krzyżowej).
- ⁵ Donoszono o rzadko występujących przypadkach reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) powiązanej ze stosowaniem ceftazydymu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do powikłań neurologicznych, w tym encefalopatii, drgawek i śpiączki.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić, kiedy dawkowanie nie jest odpowiednio zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie ceftazydymu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny trzeciej generacji; kod ATC: J01DD02.

Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, w wyniku związania się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP, ang. penicillin binding proteins). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy i obumarcia komórki bakteryjnej.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że dla cefalosporyn najważniejszym wskaźnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, korelującym ze skutecznością tych produktów leczniczych w warunkach *in vivo*, jest odsetek przedziału czasu między dawkami, w którym stężenie niezwiązanego produktu leczniczego jest większe od minimalnego stężenia hamującego (MIC) ceftazydymu w stosunku do docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na ceftazydym może wynikać z jednego lub kilku następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy; ceftazydym może być skutecznie hydrolizowany przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez ich rodzinę SHV oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do ceftazydymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, co ogranicza dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicyliny w bakteriach Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy usuwające lek z komórki.

Wartości graniczne

Graniczne minimalne stężenia hamujące (MIC) ustalone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Droboustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są następujące:

| Bakteria | Wartości graniczne (mg/l) | | |
|---|---------------------------|-----|----|
| | S | I | R |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤1 | 2-4 | >4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤8 ¹ | - | >8 |
| Wartości graniczne niezwiązane z gatunkami ² | ≤4 | 8 | >8 |

S=wrażliwe, I=średnio wrażliwe, R=oporne.

¹ Wartości graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g x 3).

² Wartości graniczne niezwiązane z gatunkami zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Są one wyłącznie do zastosowania wobec gatunków nieuwzględnionych w tabeli lub w przypisach.

Wrażliwość mikrobiologiczna

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem położenia geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Jeżeli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność zastosowania ceftazydymu przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

| <u>Gatunki zwykle wrażliwe</u> |
|---|
| Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| Bakterie tlenowe Gram-ujemne <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i> |
| <u>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u> |
| Bakterie tlenowe Gram-ujemne <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 spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> |
| Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{‡‡} <i>Streptococcus viridans</i> |
| Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> |
| Bakterie beztlenowe Gram-ujemne <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <u>Drobnoustroje o oporności naturalnej</u> |
| Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Enterococcus spp.</i> , w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i> |
| Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie <i>Clostridium difficile</i> |
| Bakterie beztlenowe Gram-ujemne <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych) |
| Inne <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i> |

[‡] *S. aureus* metycylino-wrażliwy - uważa się, że ma małą wrażliwość wrodzoną na ceftazydym.

Wszystkie metycylino-oporne szczepy *S. aureus* są oporne na ceftazydym.

^{‡‡} *S. pneumoniae*, który wykazuje pośrednią wrażliwość na penicyliny, może wykazywać co najmniej zmniejszoną wrażliwość na ceftazydym.

⁺ Obserwowano dużą częstość występowania oporności w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym 500 mg lub 1 g ceftazydymu, szybko osiąga on maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące odpowiednio 18 mg/l lub 37 mg/l. Po pięciu minutach od wstrzyknięcia dożylnego w bolusie pojedynczej dawki 500 mg, 1 g lub 2 g stężenia w osoczu wynoszą odpowiednio 46 mg/l, 87 mg/l i 170 mg/l. Kinetyka ceftazydymu jest liniowa w zakresie pojedynczych dawek od 0,5 do 2,0 g po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

Dystrybucja

Wiązanie ceftazydymu przez białka surowicy jest małe i wynosi około 10%. Stężenie ceftazydymu większe od MIC - minimalnego stężenia hamującego wzrost powszechnych patogenów, stwierdza się w kościach, sercu, żółci, płwocinie, ciele szklistym, płynie stawowym, opłucnowym i otrzewnowym. Ceftazydym łatwo przenika przez łożysko i do mleka ludzkiego. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest niewielkie, z czego wynikają małe stężenia ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym, jeśli nie występuje stan zapalny. Jeśli jednak występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągnęte są stężenia od 4 do 20 mg/l lub więcej.

Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Po podaniu pozajelitowym stężenie w osoczu zmniejsza się, a okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

Ceftazydym jest wydzielany w postaci niezmienionej do moczu, w wyniku przesączania kłębuszkowego; około 80-90% dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalane z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Eliminacja ceftazydymu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dawkę należy wówczas zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę ceftazydymu u pacjentów otrzymujących 2 g dożylnie co 8 godzin przez 5 dni, jeśli czynność nerek nie była zaburzona (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Zmniejszony klirens obserwowany u pacjentów w podeszłym wieku wynikał przede wszystkim, ze związanego z wiekiem, zmniejszonego klirensu nerkowego ceftazydymu. U pacjentów w podeszłym wieku, 80-letnich lub starszych, średni okres półtrwania w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu pojedynczym lub po powtarzanym dwa razy na dobę przez 7 dni wstrzyknięciu dożylnym dawki 2 g.

Dzieci

Okres półtrwania ceftazydymu jest wydłużony u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie o 4,5 do 7,5 godziny po dawkach 25 do 30 mg/kg masy ciała. Jednak, od wieku 2 miesięcy okres półtrwania mieści się w takim zakresie, jak u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ceftazydymu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazydymu nie należy mieszać z roztworami o pH wyższym niż 7,5, na przykład z roztworem wodorowęglanu sodu do wstrzykiwań. Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami w roztworze do wstrzykiwań ze względu na ryzyko wytrącenia się osadu.

Kaniule i cewniki do podawania dożylnego należy przepłukać roztworem soli fizjologicznej pomiędzy podaniem ceftazydymu i wankomycyny, w celu uniknięcia wytrącenia się osadu.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Przygotowany roztwór wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 6 godzin w temperaturze 25°C i przez 12 godzin w temperaturze 5°C po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań, 1% roztworze lidokainy, 0,9% roztworze chlorku sodu, roztworze Ringera z mleczanami i 10% roztworze glukozy. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy oraz aluminiowym wieczkiem z plastikową nakładką typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: każde opakowanie zawiera 1 butelkę x 50 ml lub 10 butelek x 50 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podanie dożylnie - wstrzyknięcie

W celu podania wstrzyknięcia dożylnego ceftazydym należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań (wg poniższej tabeli). Roztwór należy wstrzykiwać powoli w ciągu 5 minut, bezpośrednio do żyły lub przez zestaw do infuzji dożylny.

Podanie domięśniowe (dotyczy 500 mg i 1000 mg)

Ceftazydym należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań lub 10 mg/ml (1%) roztworze do wstrzykiwań chlorowodoru lidokainy, w sposób wskazany w tabeli poniżej. Przed podaniem ceftazydymu z lidokainą należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania lidokainy.

Podanie dożylnie – infuzja (patrz punkt 4.2)

Do infuzji dożylny, należy rozpuścić 2000 mg proszku w 10 ml wody do wstrzykiwań (przygotowanie wstrzyknięcia) lub w 50 ml wody do wstrzykiwań (przygotowanie infuzji dożylny) lub w innym zgodnym roztworze podawanym dożylnie. Infuzję dożylną należy podawać w ciągu 15 do 30 minut. Infuzję dożylną przez zestaw typu Y można podawać razem z jednym ze zgodnych roztworów. Jednak, w trakcie podawania roztworu zawierającego ceftazydym, należy przerwać podawanie innych roztworów.

Ciśnienie w opakowaniach produktu leczniczego Ceftazidime Kabi każdej wielkości jest mniejsze od atmosferycznego. Podczas rozpuszczania proszku ciśnienie zwiększa się wskutek uwalniania dwutlenku węgla. Można zignorować małe pęcherzyki dwutlenku węgla znajdujące się w przygotowanym roztworze.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

| Wielkość opakowania | | Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml) | Przybliżone stężenie ceftazydymu (mg/ml) |
|---|---------------------------|--|--|
| 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | | | |
| 500 mg | wstrzyknięcie domięśniowe | 1,5 ml | 260 |
| | wstrzyknięcie dożylnie | 5 ml | 90 |
| 1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | | | |
| 1 g | wstrzyknięcie domięśniowe | 3 ml | 260 |
| | wstrzyknięcie dożylnie | 10 ml | 90 |
| 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji | | | |
| 2 g | wstrzyknięcie dożylnie | 10 ml | 170 |
| | infuzja dożylna | 50 ml* | 40 |

* Uwaga: należy dodawać dwustopniowo

Zgodne roztwory do podawania dożylnego

W celu otrzymania roztworu ceftazydymu o stężeniu pomiędzy 40 mg/ml a 170 mg/ml, Ceftazidime Kabi można mieszać z ogólnie stosowanymi roztworami do infuzji:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu (fizjologiczny roztwór soli);
- roztwór Ringera z mleczanami;
- 100 mg/ml (10%) roztwór glukozy.

W celu przygotowania roztworu do wstrzyknięcia domięśniowego, Ceftazidime Kabi, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można także rozpuścić w 10 mg/ml (1%) roztworze lidokainy.

W czasie rozpuszczania się ceftazydymu uwalnia się dwutlenek węgla, co powoduje nadciśnienie. W celu ułatwienia przygotowania produktu leczniczego do użycia, zaleca się zastosowanie następujących technik.

Instrukcja dotycząca przygotowania roztworu

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej butelce (zestaw typu mini-bag lub burette)

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika.
2. Wyjąć igłę i wstrząsać butelką aż do uzyskania przezroczystego roztworu.
3. Nie wprowadzać igły odbarczającej przed całkowitym rozpuszczeniem produktu leczniczego. Wprowadzić igłę odbarczającą przez korek, aby zmniejszyć nadciśnienie wewnątrz butelki.
4. Przenieść roztwór do końcowego zbiornika (zestaw mini-bag lub burette), uzyskując całkowitą objętość nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylniej przez 15 do 30 minut.

UWAGA: w celu zapewnienia jałowości produktu leczniczego ważne jest, aby *nie wkłuwać* igły odbarczającej przez korek opakowania przed całkowitym rozpuszczeniem produktu leczniczego.

Roztwór należy przygotowywać w warunkach aseptycznych.

Do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór, wolny od cząstek stałych.

Roztwór nie zawiera endotoksyn bakteryjnych.

Zabarwienie roztworu od jasnożółtego do bursztynowego zależy od stężenia, rodzaju rozpuszczalnika i warunków przechowywania. Jeśli spełnione są zalecane warunki, zmienność zabarwienia roztworu nie wpływa niekorzystnie na skuteczność działania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18086

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.04.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.06.2024 r.

ZATWIERDZONE zgodnie z decyzją
nr PT/H/0186/001-003/IB/029
z dnia 06.06.2024 r.

Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji