

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidime Hospira, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji  
Ceftazidime Hospira, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1,165 g ceftazydymu pięciowodnego, co odpowiada 1 g ceftazydymu.  
Każda fiolka zawiera 2,330 g ceftazydymu pięciowodnego, co odpowiada 2 g ceftazydymu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Fiolka zawierająca 1 g proszku zawiera 2,2 mmol (lub 51 mg) sodu.  
Fiolka zawierająca 2 g proszku zawiera 4,5 mmol (lub 102 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Krystaliczny proszek o barwie od białej do kremowej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ceftazydym jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących, wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i u dzieci, w tym noworodków (od urodzenia):

- szpitalne zapalenia płuc,
- zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy,
- 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 w obrębie jamy brzusznej,
- 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 bakteriamią, 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).

Wybierając ceftazydym należy brać pod uwagę jego spektrum działania przeciwbakteryjnego, które zasadniczo ogranicza się do tlenowych bakterii Gram-ujemnych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeśli spektrum działania przeciwbakteryjnego ceftazydymu może nie obejmować bakterii wywołujących zakażenie, lek ten należy podawać z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg

<b>Podawanie w dawkach podzielonych</b>	
<b>Zakażenie</b>	<b>Dawka do podania</b>
Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy	100 do 150 mg/kg mc. na dobę co 8 godzin, maksymalnie do 9 g na dobę <sup>1</sup>
Neutropenia z gorączką	2 g co 8 godzin
Szpitalne zapalenia płuc	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia *	
Zakażenia kości i stawów	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	1 – 2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 – 2 g co 8 lub 12 godzin
Okołoperacyjna profilaktyka zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP)	1 g podczas wprowadzania 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	
<b>Podawanie w ciągłej infuzji</b>	
<b>Zakażenie</b>	<b>Dawka do podania</b>
Neutropenia z gorączką	Dawka nasycająca 2 g, a następnie ciągła infuzja od 4 do 6 g co 24 godziny <sup>1</sup>
Szpitalne zapalenia płuc	
Zakażenia oskrzelowo-płucne w mukowiscydozie	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia *	
Zakażenia kości i stawów	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych CAPD	
<sup>1</sup> U dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie zaobserwowano wystąpienia działań niepożądanych	

po zastosowaniu dawki 9 g/dobę.

\* Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.

Tabela 2. Dzieci o masie ciała <40 kg

Niemowlęta i małe dzieci w wieku >2 miesięcy oraz dzieci o masie ciała <40 kg	Zakażenie	Zazwyczaj stosowana dawka
<b>Podawanie w dawkach podzielonych</b>		
	Powikłane zakażenia dróg moczowych	100 - 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	
	Neutropenia u dzieci	150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę
	Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy	
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
	Bakteriemia *	
	Zakażenia kości i stawów	
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	100-150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
	Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych CAPD	
<b>Podawanie w ciągłej infuzji</b>		
	Neutropenia z gorączką	Dawka nasycająca 60 do 100 mg/kg mc., a następnie ciągła infuzja w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, nie więcej niż 6 g na dobę
	Szpitalne zapalenia płuc	
	Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy	
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
	Bakteriemia *	
	Zakażenia kości i stawów	
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
	Zapalenie otrzewnej związane z dializami u pacjentów poddawanych CAPD	
Noworodki i niemowlęta w wieku ≤ 2 miesięcy	Zakażenie	Zazwyczaj stosowana dawka

<b>Podawanie w dawkach podzielonych</b>		
	Większość zakażeń	25 do 60 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych <sup>1</sup>
<sup>1</sup> U noworodków i niemowląt w wieku ≤ 2 miesięcy okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- lub czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.		

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani 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 nie należy zazwyczaj przekraczać dawki 3 g na dobę, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 80 lat.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany dawek w lekkich lub umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. Brak danych z badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkt 5.2). Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ceftazydym jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W związku z tym należy zmniejszyć jego dawkę u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz także punkt 4.4).

Początkowo należy podać dawkę nasycającą 1 g. Dawki podtrzymujące należy dostosować do klirensu kreatyniny.

Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja.

*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	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 pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy zwiększyć pojedynczą dawkę o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania. U dzieci klirens kreatyniny należy korygować odpowiednio do powierzchni ciała lub beztłuszczowej masy 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 (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 nie muszą oznaczać tego samego stopnia zmniejszenia czynności nerek u wszystkich pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek.  
\*\* Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja.

*Dorośli i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  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
$\leq 15$	>350 (>4,0)	Nieokreślona

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

*Dzieci o masie <40 kg*

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

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

Hemodializa

Okres półtrwania leku w surowicy podczas hemodializy mieści się w granicach od 3 do 5 godzin.

Po każdej hemodializie należy powtórzyć dawkę podtrzymującą ceftazydymu zalecaną w powyższej tabeli.

### Dializa otrzewnowa

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

Oprócz podawania dożylnego, ceftazydym można również podać w płynie dializacyjnym (zwykle od 125 mg do 250 mg na 2 litry płynu do dializy).

Pacjentom z niewydolnością nerek poddawanych ciągłej tętniczo-żylną hemodializie lub wysoko przepływową hemofiltracją w oddziałach intensywnej terapii zaleca się 1 g ceftazydymu na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych nisko przepływową hemofiltracją dawkowanie ustala się w zależności od stopnia niewydolności nerek.

U pacjentów poddawanych żylną-żylną hemofiltracją i żylną-żylną hemodializą dawkowanie należy ustalać według zaleceń podanych w tabelach poniżej.

Tabela 5. Zalecane dawki podczas ciągłej żylną-żylną hemofiltracją

Resztkowa czynność nerek: klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka podtrzymująca [mg] w przypadku danej szybkości ultrafiltracji [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> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylną-żylną hemodializy

Resztkowa czynność nerek: klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka podtrzymująca [mg] w przypadku danej szybkości wprowadzania dializatu : <sup>1</sup>					
	1,0 l/godz.			2,0 l/godz.		
	Szybkość ultrafiltracji [l/godz.]			Szybkość ultrafiltracji [l/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

<sup>1</sup> Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

### Sposób podawania

Ceftazydym podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub w infuzji dożylną, bądź też w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Zalecane miejsca wstrzyknięcia domięśniowego to górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego lub boczna część uda. Ceftazydym w roztworze można podawać bezpośrednio do żyły lub przez zestaw do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny drogą pozajelitową.

Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylną lub ciągła infuzja dożylną. Podanie domięśniowe powinno być rozważane jedynie, gdy dożylną podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

Dawka zależy od ciężkości choroby, wrażliwości drobnoustrojów, miejsca i rodzaju zakażenia oraz od wieku i wydolności nerek u 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

Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, notowano ciężkie i niekiedy śmiertelne reakcje nadwrażliwości. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, konieczne jest natychmiastowe zakończenie leczenia ceftazydymem i wdrożenie odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący ciężkiej nadwrażliwości na ceftazydym, inne cefalosporyny lub na dowolny inny rodzaj leku z grupy antybiotyków beta-laktamowych. Należy zachować ostrożność podczas podawania ceftazydymu pacjentom z nieciężką nadwrażliwością na inne antybiotyki beta-laktamowe w wywiadzie.

Ceftazydym ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego. Nie jest odpowiedni do stosowania jako jedyny lek w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że patogen został już oznaczony i wiadomo, że jest on wrażliwy lub jeśli jest wysoce prawdopodobne, że patogen będzie wrażliwy na leczenie ceftazydymem. Warunek ten dotyczy zwłaszcza 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 (*ang. ESBL, extender spectrum beta lactamases*). Dlatego też wybierając ceftazydym do leczenia, należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące częstości występowania bakterii wytwarzających ESBL.

Po podaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftazydymu, opisywano występowanie zapalenia jelita grubego, związanego ze stosowaniem antybiotyku, i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Mogą mieć różny przebieg – od lekkiego nawet do zagrażającego życiu. Dlatego szczególnie ważna jest obserwacja pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania ceftazydymu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftazydymem i podanie produktów swoście działających na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Równoczesne leczenie cefalosporynami i lekami działającymi nefrotoksycznie, takimi jak aminoglikozydy lub silne 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 wydolności. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością nerek. Sporadycznie notowano objawy neurologiczne w przypadku niewystarczającego zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Długotrwałe stosowanie leku może doprowadzić do nadmiernego wzrostu opornych drobnoustrojów (np. enterokoków, grzybów) i może być konieczne przerwanie leczenia lub podjęcie właściwego postępowania. Niezbędna jest okresowa ocena stanu pacjenta.

Ceftazydym nie wpływa na wyniki testów enzymatycznych wykrywających glukozę w moczu, mogą jednak wystąpić niewielkie zmiany (wyniki fałszywie dodatnie) 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 Hospira:

1 g: ten produkt leczniczy zawiera 2,2 mmol (52 mg) sodu w jednej fiolce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

2 g: ten produkt leczniczy zawiera 4,5 mmol (102 mg) sodu w jednej fiolce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem.

Stosowanie dużych dawek leku równocześnie z lekami działającymi nefrotoksycznie może wywierać niekorzystny wpływ na czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Chloramfenikol jest *in vitro* antagonistą ceftazydymu i innych cefalosporyn. Znaczenie kliniczne tego faktu jest nieznanne, ale należy brać to pod uwagę podczas skojarzonego podawania chloramfenikolu i ceftazydymu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ceftazydymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośredniego lub pośredniego niekorzystnego wpływu produktu na ciążę, rozwój embrionalny i (lub) płodowy, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Produkt Ceftazidime Hospira można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

##### Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego, jednak zwykle nie wywiera niekorzystnego wpływu na niemowlę karmione piersią, jeśli stosuje się go w dawkach terapeutycznych. Ceftazydym można stosować w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Brak danych.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), które mogą wpływać na tę zdolność (patrz punkt 4.8).



## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, trombocytopenia, 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.

Do ustalenia częstości występowania działań niepożądanych, uszeregowanych od częstych do niezbyt częstych, wykorzystano dane ze sponsorowanych i niesponsorowanych badań klinicznych. Częstości występowania wszystkich pozostałych działań niepożądanych ustalono przede wszystkim na podstawie danych z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu i odnoszą się raczej do częstości ich zgłaszania niż do ich rzeczywistej częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Klasyfikację częstości występowania oparto na następujących zasadach:

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 układów i narządów	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 Małopłytkowość		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, w tym skurcz oskrzeli i (lub) niedociśnienie (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Powikłania neurologiczne <sup>1</sup> Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka i zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem leków przeciwbakteryjnych <sup>2</sup> (patrz punkt 4.4) Bóle brzucha Nudności Wymioty		Niesmak w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przemijające zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych <sup>3</sup>			Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamkowa lub pokrzywka	Świąd		Świąd Martwica toksyczno-rozplywna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) <sup>5</sup>
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) stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia domięśniowego	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik testu Coombs'a <sup>4</sup>			
<p><sup>1</sup> Donoszono o występowaniu powikłań neurologicznych obejmujących drżenia, mioklonie, drgawki, encefalopatię i śpiączkę u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.</p> <p><sup>2</sup> Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> i mogą mieć postać rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.</p> <p><sup>3</sup> AIAT (SGPT), AspAT (SOGT), LHD, GGT, fosfatazy zasadowej.</p> <p><sup>4</sup> Dodatni wynik testu Coombs'a występuje u ok. 5% pacjentów i może zaburzać wynik próby zgodności krwi (próby krzyżowej).</p> <p><sup>5</sup> Rzadko zgłaszano występowanie zespołu DRESS (ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>) powiązanego ze stosowaniem ceftazydymu.</p>				

#### 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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.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 niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenie ceftazydymu w surowicy może się zmniejszyć w procesie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

### 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 (ang. *penicillin binding proteins*, PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanów), co z kolei prowadzi do lizy i obumarcia komórki bakteryjnej.

##### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że w przypadku cefalosporyn najważniejszym współczynnikiem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym korelującym ze skutecznością tych leków 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 rozwoju oporności bakteryjnej

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 rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub ulegać stabilnej derepresji u niektórych gatunków Gram-ujemnych bakterii tlenowych;
- zmniejszenie powinowactwa białek wiążących penicyliny do ceftazydymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, co uniemożliwia dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicyliny w bakteriach Gram-ujemnych;
- bakteryjne pompy usuwające lek na zewnątrz komórki.

##### Stężenia graniczne

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

Drobnoustrój	Stężenia graniczne wrażliwości [mg/L]		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 <sup>1</sup>	-	> 8
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

S=wrażliwy, I=średnio wrażliwy, R=oporny;

<sup>1</sup> Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3).

<sup>2</sup> Punkty 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

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są lokalne dane, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność ceftazydymu w leczeniu co najmniej niektórych zakażeń może budzić wątpliwości.

<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Hemophilus 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>
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe:</u> <sup>£+</sup> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe:</u> <sup>£</sup> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>££</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Gram-dodatnie bakterie beztlenowe:</u> <i>Clostridium perfringens</i>

<i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gram-ujemne bakterie beztlenowe:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Organizmy o oporności wrodzonej</u>
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe:</u> Enterokoki, w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Gram-dodatnie bakterie beztlenowe:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-ujemne bakterie beztlenowe:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych)
<u>Inne:</u> <i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
<sup>‡</sup> <i>S. aureus</i> metycyliny-wrażliwy – uważa się, że ma małą wrażliwość wrodzoną na ceftazydym. Wszystkie metycyliny-oporne szczepy <i>S. aureus</i> są oporne na ceftazydym. <sup>‡‡</sup> <i>S. pneumoniae</i> , który wykazuje pośrednią wrażliwość na penicyliny lub jest odporny na penicyliny, może wykazywać co najmniej zmniejszoną wrażliwość na ceftazydym. <sup>+</sup> Obserwowano dużą częstość oporności w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Wiązanie ceftazydymu przez białka surowicy jest małe i wynosi ok. 10%. Stężenie ceftazydymu większe od MIC określonego dla często spotykanych bakterii chorobotwórczych, stwierdza się w kościach, sercu oraz żółci, płwocinie, ciele szklistym oraz płynie stawowym, opłucnowym i otrzewnowym. Ceftazydym łatwo przenika przez łożysko i do mleka matki. Przenikanie przez nieuszkodzoną barierę krew–mózg jest niewielkie i jeśli nie występuje stan zapalny, stężenie ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest małe. Jednak jeśli występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, lek osiąga w płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie, wynoszące od 4 do 20 mg/l lub więcej.

### Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

### Eliminacja

Po podaniu pozajelitowym stężenie w surowicy zmniejsza się, a okres półtrwania wynosi około 2 godziny. Ceftazydym jest wydzielany w postaci niezmienionej do moczu, w wyniku przesączania kłębuszkowego. W przybliżeniu 80–90% dawki leku jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalany z żółcią.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Eliminacja ceftazydymu jest zmniejszona u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dawkę leku należy u nich zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Osoby 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 wieku 80 lat lub starszych, średni okres półtrwania w fazie eliminacji zawierał się w przedziale od 3,5 do 4 godzin po podaniu pojedynczym lub wielokrotnym dwa razy na dobę przez 7 dni wstrzyknięcia dożylnego w bolusie dawki 2 g.

#### *Dzieci*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ceftazydymu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu węglan, bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

Ceftazydym jest mniej stabilny w roztworze wodorowęglanu sodu do wstrzykiwań, niż w innych płynach do podawania dożylnego. Ten roztwór nie jest zalecany jako rozcieńczalnik.

Nie należy mieszać ceftazydymu i aminoglikozydów w tym samym zestawie do podawania lub strzykawce.

Jeśli do roztworów ceftazydymu dodawano wankomycynę, zgłaszano wytrącanie się osadu. Zestawy i dreny do podawania dożylnego należy przemywać roztworem soli fizjologicznej pomiędzy podaniami ceftazydymu i wankomycyny.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolka przed otwarciem: 2 lata.

Po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny, gdy roztwór przechowywany jest w temperaturze 2-8°C.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego, jeśli sposób otwarcia/rekonstytucji/rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zastosować niezwłocznie.

Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za okres i warunki przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 g: proszek w fiolce o pojemności 20 ml ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu „flip off”.

2 g: proszek w fiolce o pojemności 100 ml ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu „flip off”.

Wielkość opakowań: 1, 5, 10 lub 25 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ciśnienie we wszystkich wielkościach fiolek produktu Cefprozyl Hospira 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 fiołki		Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml)	Przybliżone stężenie cefprozylu (mg/ml)
1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
1 g	wstrzyknięcie domięśniowe	3	260
	wstrzyknięcie dożylnie	10	90
	infuzja dożylna	50 *	20
2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
2 g	wstrzyknięcie dożylnie	10	170
	infuzja dożylna	50 *	40

\* Uwaga: dodawać należy dwustopniowo.

**Do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć domięśniowych** można zastosować **wyłącznie Ceftazidime Hospira, 1 g**, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, po rozpuszczeniu w 0,5% lub 1% roztworze chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Barwa roztworów waha się od jasnożółtej do bursztynowej, zależnie od zastosowanego stężenia, rozpuszczalnika i warunków przechowywania. Jeśli przestrzega się podanych zaleceń, ta zmienność barwy nie wpływa na siłę działania produktu.

Ceftazidime Hospira w zakresie stężeń od 1 mg/ml do 40 mg/ml jest zgodny z następującymi roztworami:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań,
- M/6 roztwór sodu mleczanu,
- złożony roztwór mleczanu sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna),
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 0,225% roztwór chlorku sodu i 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 0,45% roztwór chlorku sodu i 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 0,9% roztwór chlorku sodu i 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 10% roztwór glukozy do wstrzykiwań,
- 10% roztwór dekstranu 40 do wstrzykiwań w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań,
- 10% roztwór dekstranu 40 do wstrzykiwań w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań,
- 6% roztwór dekstranu 70 do wstrzykiwań w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań,
- 6% roztwór dekstranu 70 do wstrzykiwań w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań.

Produkt Ceftazidime Hospira w stężeniach od 0,05 mg/ml do 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanem).

1 g, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Sporządzanie roztworu do wstrzyknięcia w bolusie:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wniknięcie rozpuszczalnika. Wycofać igłę ze strzykawką.
2. Potrząsać aż do rozpuszczenia: uwalnia się dwutlenek węgla i w ciągu 1 do 2 minut uzyskuje się klarowny roztwór.
3. Odwrócić fiolkę. Utrzymując tłok strzykawki w pozycji w pełni wciśniętej, przebić igłą korek fiolki i pobrać całą objętość roztworu do strzykawki (naciśnięcie w fiolce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawki może zawierać małe pęcherzyki dwutlenku węgla; ich obecność nie jest znacząca.

Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do rurki zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Produkt Ceftazidime Hospira wykazuje zgodność z najczęściej używanymi płynami dożylnymi.

1 g, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylniej:

Sporządzić używając w sumie 50 ml (dla fiolek 1 g i 2 g) zgodnego rozpuszczalnika, dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:



1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki.
2. Usunąć igłę i wstrząsać fiolką aż do uzyskania klarownego roztworu.
3. Nie wprowadzać igły odbarczającej zanim produkt leczniczy nie rozpuści się całkowicie. Wprowadzić igłę odbarczającą przez korek w celu zmniejszenia ciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Przemieścić roztwór do końcowego zbiornika (np. 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 fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem produktu.

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Hospira UK Limited  
Queensway, Royal Leamington Spa  
Warwickshire, CV31 3RW  
Wielka Brytania

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

Ceftazidime Hospira, 1 g:

Ceftazidime Hospira, 2 g:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**