

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Ceftazidim MIP Pharma, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g: 1 fiolka zawiera 1 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci ceftazydymu pięciowodnego.

Ceftazidim MIP Pharma, 2 g: 1 fiolka zawiera 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci ceftazydymu pięciowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g: sodu węglan w ilości odpowiadającej około 52 mg sodu w fiolce.

Ceftazidim MIP Pharma, 2 g: sodu węglan w ilości odpowiadającej około 104 mg sodu w fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub jasnożółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ceftazidim MIP Pharma jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń u dorosłych i u dzieci, w tym u noworodków (od urodzenia).

- Szpitalne zapalenia 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 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 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 okołooperacyjnej 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. Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Podawanie przerywane	
Zakażenie	Podawana dawka
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 zapalenia płuc	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	1 g do 2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 g do 2 g co 8 lub 12 godzin
Okołooperacyjna profilaktyka zakażeń 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	
Ciągła infuzja	
Zakażenie	Podawana dawka
Gorączka neutropeniczna	Wysycająca dawka 2 g , a następnie ciągła infuzja 4 do 6 g w ciągu każdych 24 godzin ¹
Szpitalne zapalenia 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 w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
¹ U dorosłych z prawidłową czynnością nerek stosowano 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 m.c./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
	Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
	Ciągła infuzja	
	Gorączka neutropeniczna	Dawka nasycająca 60 do 100 mg/kg mc. a następnie ciągła infuzja 100 do 200 mg/kg mc./dobę, nie więcej niż 6 g/dobę
	Szpitalne zapalenia 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 w obrębie jamy brzusznej	
	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 ¹
¹ U noworodków w wieku 0-2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy-do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych.		
* Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ceftazidim MIP Pharma podawanego w ciągłej infuzji noworodkom i niemowlętom w wieku ≤2 miesięcy nie zostały ustalone.

Osoby w podeszłym wieku

Z powodu związanego z wiekiem zmniejszonego klirensu ceftazydymu u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie należy zazwyczaj podawać więcej niż 3 g na dobę.

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 i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek

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

Należy podać początkową dawkę wysycającą 1 g ceftazydymu. Dawki podtrzymujące należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny.

Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Ceftazidim MIP Pharma 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 dawka jednorazowa ceftazydym [g]	Przerwa między dawkami [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 niewydolnością nerek i z ciężkimi zakażeniami, należy zwiększyć pojedynczą dawkę leku o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania.

U dzieci klirens kreatyniny należy obliczać z uwzględnieniem powierzchni ciała lub beztłuszczowej masy ciała.

Dzieci o masie ciała <40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]**	Stężenie kreatyniny w surowicy* [$\mu\text{mol/l}$] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa [mg/kg mc.]	Przerwa między dawkami [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.

Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Ceftazidim MIP Pharma w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/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.

Dzieci o masie <40 kg

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ceftazidim MIP Pharma 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 ceftazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin.

Po zakończeniu każdej hemodializy zaleca się podanie dawki podtrzymującej ceftazydymu według tabel poniżej.

Dializa otrzewnowa

Ceftazydym można stosować w dializach otrzewnowych i w ciągłych ambulatoryjnych dializach otrzewnowych (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 wysoko przepływowej hemofiltracji w oddziałach intensywnej terapii: 1 g na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych nisko przepływowej hemofiltracji dawkowanie jest takie, jak zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

U pacjentów poddawanych żylna-żylną hemofiltracji i żylna-żylną hemodializę należy podawać dawki zgodnie zaleceniami zamieszczonymi w tabelach poniżej.

Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylna-żylną hemofiltracji

Reszkowa 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 żylna-żylna hemodializy

Reszkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości wprowadzanego dializatu ¹					
	1,0 litr/godzinę			2,0 litry/godzinę		
	Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]			Szybkość ultrafiltracji [litry/godzinę]		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000

¹ Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Sposób podawania

Ceftazidim MIP Pharma należy podawać dożylnie we wstrzyknięciach albo w infuzjach lub głęboko domięśniowo. Zalecanymi miejscami podania domięśniowego są: górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego lub boczna część uda. Roztwory produktu leczniczego Ceftazidim MIP Pharma można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie.

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

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

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, notowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, sporadycznie śmiertelnych. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, konieczne jest natychmiastowe zakończenie leczenia ceftazydymem i wdrożenie odpowiedniego postępowania ratunkowego.

Przed wdrożeniem leczenia należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący nadwrażliwości na ceftazydym, na inne cefalosporyny lub na inny rodzaj leków beta-laktamowych. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas podawania ceftazydymu pacjentom, u których wystąpiły reakcje alergiczne na inne beta-laktamy.

W związku z leczeniem ceftazydymem notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, występujące z częstością nieznaną.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować pod względem występowania reakcji skórnych.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o wystąpieniu takich reakcji, należy natychmiast odstawić ceftazydym i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli podczas stosowania ceftazydymu u pacjenta rozwinęła poważna reakcja, taka jak SJS, TEN, DRESS lub AGEP, nigdy nie należy u niego wznawiać leczenia ceftazydymem.

Spektrum działania

Ceftazydym ma ograniczone spektrum działania przeciwbakteryjnego. Nie jest przydatny do stosowania jako jedyny lek w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wcześniej określono patogen i wiadomo, że jest on wrażliwy lub że podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobne bakterie będą reagować na leczenie ceftazydymem. Dotyczy to szczególnie ustalania sposobu leczenia pacjentów z bakteriami, a także leczenia bakteryjnego zapalenia opon mózgowych, 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 wziąć pod uwagę informacje dotyczące częstości występowania bakterii wytwarzających ESBL.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym ceftazydymu, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelit, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania ceftazydymu (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia ceftazydymem i zastosowanie leczenia przeciw *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę jelit.

Czynność 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 niewydolności nerek. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością nerek. Donoszono o występowaniu objawów neurologicznych u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono dawki (patrz punkty 4.2, 4.7 i 4.8).

Nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów

Długotrwałe stosowanie może powodować nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów (np. enterokoki, grzyby) i może być konieczne przerwanie kuracji i podjęcie stosownych działań. Istotne jest powtarzanie oceny stanu klinicznego pacjenta.

Wpływ na wynik testów

Ceftazydym nie wpływa na wynik testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu, ale mogą wystąpić niewielkie zmiany (fałszywie dodatnie) wyników testów z zastosowaniem 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 (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zawartość sodu

Ważne informacje dotyczące jednego ze składników Ceftazidim MIP Pharma

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g, zawiera około 52 mg sodu w jednej fiołce co odpowiada 2,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ceftazidim MIP Pharma, 2 g, zawiera około 104 mg sodu w jednej fiołce co odpowiada 5,2 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 w dużych dawkach, 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 nieznane, ale jeśli zamierza się podawać chloramfenikol w skojarzeniu z ceftazydymem, należy wziąć pod uwagę możliwość działania antagonistycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania ceftazydymu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Produkt Ceftazidim MIP Pharma można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego, 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 nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, nadpłytkowość, 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.

Dane ze sponsorowanych i niesponsorowanych badań klinicznych zostały użyte w celu określenia częstości częstych i niezbyt częstych działań niepożądanych. Częstości przypisane do wszystkich pozostałych działań niepożądanych zostały głównie określone na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu i odnoszą się w większym stopniu do częstości zgłaszania niż do rzeczywistej częstości. W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące zasady zostały zastosowane do klasyfikacji częstości:

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,
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Nieznana
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezje
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	Przemijające zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczką
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, Zespół Stevensa-Johnsona, Rumień wielopostaciowy, Obrzęk naczynioruchowy,

				Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) ⁴ , Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy	Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym	Gorączka		
<u>Badania diagnostyczne</u>	Dodatni odczyn Coombs'a ⁵			
¹ Donoszono o następstwach neurologicznych, obejmujących drżenia, mioklonie, drgawki, encefalopatię i śpiączkę, u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu. ² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z <i>Clostridioides difficile</i> i przybrać postać rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. ³ ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfataza zasadowa. ⁴ Odnotowano rzadkie doniesienia o występowaniu zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem ceftazydymu. ⁵ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.				

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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

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 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: J 01 DD02

Mechanizm działania

Ceftazydym hamuje syntezę ściany komórkowej bakterii, po związaniu się z białkami wiążącymi penicyliny (PBP). Powoduje to przerwanie biosyntezy ściany komórkowej (peptydoglikanu), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej i jej śmierci.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla cefalosporyn najważniejszym farmakokinetyczno-farmakodynamicznym wskaźnikiem, wykazującym korelację ze skutecznością *in vivo*, jest odsetek czasu odstępu między dawkami, w którym stężenie niezwiązanego (wolnego) leku jest większe niż minimalne stężenie hamujące (MIC) ceftazydymu w stosunku do docelowego gatunku bakterii (tj. %T>MIC).

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na ceftazydym może wynikać z jednego lub więcej spośród 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 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;
- bakteryjna pompa usuwająca lek z komórki.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla ceftazydymu. Są one wymienione tutaj:

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

Wrażliwość mikrobiologiczna

Częstość nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu i pożądana jest wiedza o lokalnym występowaniu oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć rady ekspertów, jeśli lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność ceftazydymu jest wątpliwa co najmniej w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</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 spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</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 spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{££} Paciorkowce zieleniące
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus spp.</i> , w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</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>
[£] <i>S. aureus</i> metycylino-wrażliwy – uważa się, że ma małą naturalną wrażliwość na ceftazydym. Wszystkie metycylino-oporne szczepy <i>S. aureus</i> są oporne na ceftazydym. ^{££} <i>S. pneumoniae</i> , który wykazuje pośrednią wrażliwość na penicyliny, może wykazywać co najmniej zmniejszoną wrażliwość na ceftazydym. ⁺ Obserwowano dużą częstość oporności w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym 500 mg lub 1 g szybko osiąga maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące odpowiednio 18 mg/l lub 37 mg/l. Po pięciu minutach od podania dożylnego 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 0,5 do 2,0 g po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

Dystrybucja

Wiązanie ceftazydymu przez białka osocza 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 z łatwością przenika przez łożysko i do mleka matki oraz jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, 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 osiągane 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 godziny. Ceftazydym jest wydzielany w postaci niezmienionej do moczu w wyniku przesączania kłębuszkowego; około 80-90% dawki leku wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalane z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

Niewydolność 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 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 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

Niekliniczne dane nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi, na podstawie badań farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności powtarzanych dawek, genotoksyczności, toksyczności reprodukcyjnej. Nie prowadzono badań rakotwórczości 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 wykazuje mniejszą stabilność w roztworach wodorowęglanu sodu niż w innych płynach do podawania dożylnego. Nie zaleca się stosowania wodorowęglanu sodu jako rozpuszczalnika. Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami w tym samym zestawie do infuzji ani w tej samej strzykawce.

Notowano strącanie się osadu, kiedy do roztworu ceftazydymu dodawano wankomycynę. Zaleca się przepłukanie zestawów do infuzji dożylnych i kaniuli pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności sporządzonego roztworu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność sporządzonego roztworu przez 6 godzin w temperaturze 25°C i przez 12 godzin w temperaturze 2-8°C. Po zmieszaniu z lidokainą: należy zużyć niezwłocznie (w ciągu 2 godzin). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony roztwór należy zużyć niezwłocznie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g

Fiolka o pojemności 15 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I), z aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Ceftazidim MIP Pharma, 2 g

Fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła typu II, z korkiem z gumy bromobutyłowej (typu I), z aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas rozpuszczania proszku ciśnienie zwiększa się wskutek uwalniania dwutlenku węgla. Można zignorować małe pęcherzyki dwutlenku węgla znajdujące się w sporządzanym roztworze.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku 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 ceftazydymu [mg/ml]
1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji			
1 g	wstrzyknięcie	3 ml	260
	domięśniowe	10 ml	90
	wstrzyknięcie dożylnie	50 ml*	20
	infuzja dożylna		
2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji			
2 g	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	170
	infuzja dożylna	50 ml*	40
* Uwaga. Dodawać należy dwuetapowo			

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.

Zgodność z płynami dożylnymi

Do sporządzenia roztworu można stosować następujące rozpuszczalniki:

- woda do wstrzykiwań,
- roztwór glukozy 50 mg/ml (5%),
- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Ceftazydym do wstrzykiwań domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość 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 (podwyższone ciśnienie w fiolce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawki może zawierać małe pęcherzyki dwutlenku węgla.

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

Sporządzanie roztworu do infuzji

Sporządzić używając w sumie 50 ml zgodnego rozpuszczalnika, dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej.

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika.
2. Usunąć igłę i wstrząsać fiolką aż do uzyskania klarownego roztworu.
3. Nie wprowadzać igły odbarczającej zanim lek rozpuści się całkowicie. Wprowadzić igłę odbarczającą przez korek w celu zmniejszenia nadciśnienia wewnątrz fiolki.
4. Przenieść roztwór do końcowego zbiornika (zestaw mini bag lub burette), uzyskując całkowitą objętość 50 ml i podawać w infuzji dożylnej przez 15 do 30 minut.

Uwaga: w celu zapewnienia jałowości leku ważne jest, aby nie wkłuwać igły odbarczającej przez korek fiolki przed całkowitym rozpuszczeniem leku.

Niewykorzystany lek lub zużyte materiały należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Str. 41
66440 Blieskastel
Niemcy
Telefon: 0049 (0) 6842 9609 0
Faks: 0049 (0) 6842 9609 355

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ceftazidim MIP Pharma, 1 g: 22660
Ceftazidim MIP Pharma, 2 g: 22661

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.08.2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.05.2020

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

12.12.2024