

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftagen; 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Ceftagen; 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Ceftagen; 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Ceftagen; 1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
Ceftagen; 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
Ceftagen; 3 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

250 mg: Każda fiolka zawiera 291 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 250 mg ceftazydymu (*Ceftazidimum*).  
500 mg: Każda fiolka zawiera 582 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 500 mg ceftazydymu (*Ceftazidimum*).  
1000 mg: Każda fiolka zawiera 1165 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 1000 mg ceftazydymu (*Ceftazidimum*).  
1 g: Każda fiolka zawiera 1165 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 1 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*).  
2 g: Każda fiolka zawiera 2330 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*).  
3 g: Każda fiolka zawiera 3495 mg pięciowodnego ceftazydymu, co odpowiada 3 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*).

Substancje pomocnicze:

250 mg: 12,8 mg (0,56 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
500 mg: 25,6 mg (1,11 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
1000 mg: 51,2 mg (2,23 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
1 g: 51,2 mg (2,23 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
2 g: 102,4 mg (4,45 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
3 g: 153,6 mg (6,68 mmol) sodu / fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

250 mg, 500 mg, 1000 mg: proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
1 g, 2 g, 3 g: proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek jest barwy białej lub białawej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Ceftazydym wskazany jest w pozajelitowym leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych, które spowodowane są przez drobnoustroje wrażliwe na ceftazydym (patrz punkt 5.1) tylko w przypadku, gdy nie można zastosować penicyliny lub pochodnych penicyliny o wąskim zakresie działania:

- Szpitalne zapalenia płuc

- Zapalenie dolnych dróg oddechowych u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez bakterie tlenowe Gram-ujemne

Wskazane jest wykonanie antybiogramu przed rozpoczęciem leczenia. Jest to szczególnie istotne, jeśli ceftazydym stosowany jest w monoterapii.

Ceftazydym może być stosowany w leczeniu skojarzonym dodatkowo z produktami przeciwbakteryjnymi, jeśli leczone zakażenia zostały spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe, jak i drobnoustroje odporne na antybiotyki. Na przykład, rozpoczynając leczenie skojarzone z produktem przeciwbakteryjnym, który działa na bakterie beztlenowe, powinno się wziąć pod uwagę, czy zakażenie jest spowodowane przez bakterie tlenowe i beztlenowe.

Należy postępować zgodnie z istniejącymi wytycznymi do stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### *Drogi podania*

250 mg, 500 mg i 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Podanie dożylnie

Podanie domięśniowe (wyłącznie w wyjątkowych przypadkach klinicznych)

1 g, 2 g i 3 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Podanie dożylnie

### *Dawkowanie*

Dawkowanie zależy od ciężkości przebiegu, wrażliwości i typu zakażenia oraz od wieku, masy ciała i czynności nerek pacjenta.

### *U pacjentów z prawidłową czynnością nerek*

| <i>Grupa wiekowa</i>                              | <i>Zakażenie</i>                                                                     | <i>Zwykła dawka</i>                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dorośli                                           | Większość zakażeń                                                                    | 1 g co 8 godzin (3 g/dobę) LUB<br>2 g co 12 godzin (4 g/dobę)                                 |
|                                                   | Szpitalne zapalenia płuc.<br>Ciężkie zakażenia i zakażenia u pacjentów z neutropenią | 2 g co 8 godzin (6 g/dobę)                                                                    |
|                                                   | Zapalenie dolnych dróg oddechowych u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym         | 100 – 150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych; nie należy przekraczać dawki 9 g/dobę |
| Pacjenci w podeszłym wieku                        | Wszystkie zakażenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 80 lat                  | Nie należy przekraczać dobowej dawki 3 g <sup>1</sup>                                         |
| Niemowlęta w wieku powyżej 2 miesięcy, dzieci     | Większość zakażeń                                                                    | 30 – 100 mg/kg mc./dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych                               |
|                                                   | Ciężkie zakażenia                                                                    | Do 150 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 6 g na dobę) w trzech dawkach podzielonych                 |
| Noworodki i niemowlęta w wieku poniżej 2 miesięcy | Większość zakażeń                                                                    | 25 – 60 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych <sup>2</sup>                              |

<sup>1</sup> U ciężko chorych pacjentów w podeszłym wieku klirens ceftazydymu jest zazwyczaj zmniejszony

<sup>2</sup> U noworodków okres półtrwania ceftazydymu może być 3 do 4 razy dłuższy niż u dorosłych

Czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta na leczenie. Zazwyczaj leczenie powinno być kontynuowane co najmniej przez 48 godzin po stwierdzeniu ustąpienia klinicznych objawów choroby.

### Zaburzenia czynność nerek

Ceftazydym nie jest metabolizowany i eliminowany jest wyłącznie przez przesączanie kłębuszkowe. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. klirens kreatyniny  $\leq 50$  ml/min), dawka powinna być zmniejszona zgodnie z poniższą tabelą, w celu wyrównania przedłużonej eliminacji: można zastosować początkową dawkę uderzeniową 1 g ceftazydymu a następnie stosować dawkę podtrzymującą jak w tabeli.

| Klirens kreatyniny<br>ml/min | Przybliżone stężenie<br>kreatyniny w surowicy*<br>$\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) | Zalecana dawka<br>jednorazowa ceftazydymu | Częstość stosowania<br>(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                                   |

\*Wartości te są wytycznymi i nie muszą dokładnie przewidywać czynności nerek u wszystkich pacjentów, głównie u pacjentów w podeszłym wieku, u których stężenie kreatyniny w surowicy może zawyżać wyniki badań czynności nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek i ciężkimi zakażeniami, szczególnie u pacjentów z neutropenią, pojedyncza dawka podana w tabeli powyżej może być zwiększona o 50% lub można zwiększyć częstość jej stosowania. U tych pacjentów, jeśli to możliwe, należy monitorować stężenie ceftazydymu w surowicy, a najniższa wartość stężenia (próbka krwi pobrana bezpośrednio przed zastosowaniem następnej dawki) nie powinna przekraczać 40 mg/litr.

U dzieci z niewydolnością nerek, klirens kreatyniny powinien być dostosowany do powierzchni ciała lub beztłuszczowej masy ciała, a częstość dawkowania zmniejszona jak u dorosłych.

### Pacjenci hemodializowani

Okres półtrwania ceftazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin. Odpowiednia dawka podtrzymująca ceftazydymu powinna być powtarzana po każdej hemodializie.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u których na oddziałach intensywnej opieki medycznej stosuje się sztuczne połączenie tętniczo-żylne dla hemodializy lub hemofiltracji o wysokim przepływie, zaleca się stosowanie 1 g na dobę w podzielonych dawkach. W przypadku stosowania hemofiltracji o niskim przepływie zaleca się dawkowanie takie jak u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

U pacjentów poddawanych hemofiltracji żyłnej i hemodializie żyłnej, należy przestrzegać dawkowania przedstawionego w tabelach poniżej:

### Wytyczne dla dawkowania ceftazydymu podczas ciągłych hemofiltracji żylnych

| Szczątkowa<br>czynność nerek<br>(klirens kreatyniny<br>ml/min) | Podtrzymująca dawka (mg) dla szybkości ultrafiltracji (ml/min) <sup>a</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>a</sup>Podtrzymująca dawka stosowana co 12 godzin

### Wytyczne dla dawkowania ceftazydymu podczas ciągłych hemodializ żylnych

| Szczątkowa czynność nerek (klirens kreatyniny ml/min) | Podtrzymująca dawka (mg) dla szybkości wprowadzanego dializatu <sup>a</sup> |     |      |                                      |     |      |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----|------|--------------------------------------|-----|------|
|                                                       | 1,0 litr/godz.                                                              |     |      | 2,0 litr/godz.                       |     |      |
|                                                       | Szybkość ultrafiltracji (litr/godz.)                                        |     |      | Szybkość ultrafiltracji (litr/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>a</sup>Podtrzymująca dawka stosowana co 12 godzin

#### *Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania, chyba że współistnieje niewydolność nerek.

#### *Metody podawania*

Wyłącznie dla 250 mg, 500 mg i 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Ceftazydym może być podawany dożylnie w powolnej dawce uderzeniowej w ciągu kilku minut lub w głębokim domięśniowym wstrzyknięciu w duży mięsień, jak np. w górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego lub boczną część uda.

Podanie domięśniowe jest wykonywane jedynie w wyjątkowych przypadkach klinicznych i musi zostać oceniony stosunek ryzyka do korzyści.

Wyłącznie 1 g, 2 g i 3 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Ceftazydym może być stosowany w infuzji dożylnej trwającej od 20 do 30 minut.

*Wyłącznie 250 mg, 500 mg i 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:*

W przypadku zastosowania 1% roztwór chlorowodoru lidokainy, miejscowego preparatu znieczulającego, jako rozpuszczalnika produktu Ceftagen do stosowania w domięśniowym wstrzyknięciu, należy brać pod uwagę dane zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla 1% roztworu chlorowodoru lidokainy.

Patrz punkty 6.2 i 6.6 dla niezgodności farmaceutycznych i instrukcji przygotowania roztworu do stosowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ceftazydym, inne cefalosporyny lub węglan sodowy.

Natychmiastowe i (lub) ciężkie reakcje nadwrażliwości na penicylinę lub inne antybiotyki betalaktamowe, w wywiadzie.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem stosowania ceftazydymu należy przeprowadzić dokładny wywiad w celu stwierdzenia, czy wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości na ceftazydym, cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki betalaktamowe. Ceftazydym jest przeciwwskazany u pacjentów, jeśli w przeszłości wystąpiła reakcja nadwrażliwości na jakąkolwiek cefalosporynę. Także jest przeciwwskazany u pacjentów, jeśli w przeszłości wystąpiła natychmiastowa i (lub) ciężka reakcja nadwrażliwości na penicylinę lub inne antybiotyki betalaktamowe. Ceftazydym powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów, jeśli w przeszłości wystąpił jakikolwiek inny typ reakcji nadwrażliwości na penicylinę lub inne antybiotyki betalaktamowe.

Jak w przypadku innych cefalosporyn i penicylin o szerokim zakresie działania, niektóre początkowo wrażliwe szczepy *Enterobacter spp.* i *Serratia spp.*, mogą wykazać oporność na ceftazydym podczas

leczenia. Podczas leczenia tych zakażeń należy rozważyć, czy istnieją kliniczne wskazania do okresowej kontroli wrażliwości drobnoustrojów.

W trakcie stosowania ceftazydymu opisywano biegunkę występującą w czasie antybiotykoterapii, zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane z *Clostridium difficile*. Taką diagnozę należy wziąć pod uwagę u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia. Należy przerwać stosowanie ceftazydymu jeśli wystąpi ciężka i (lub) krwawa biegunka w trakcie leczenia oraz zastosować odpowiednią terapię. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Należy bardzo ostrożnie stosować ceftazydym u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie chorobami układu pokarmowego, a szczególnie z zapaleniem okrężnicy.

Ceftazydym nie ma działania nefrotoksycznego. Jednak, u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek, całkowita dobową dawkę ceftazydymu powinna być zmniejszona, w celu uniknięcia potencjalnych klinicznych objawów, takich jak objawy neurologiczne (patrz punkt 4.2).

Cefalosporyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmującym jednocześnie leki neurotoksyczne, takie jak np. antybiotyki aminoglikozydowe, silnie działające leki moczopędne (furosemid), ze względu na możliwość nasilenia się szkodliwego wpływu na czynność nerek i działania ototoksycznego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Stosowanie ceftazydymu, podobnie jak w przypadku stosowania innych cefalosporyn może doprowadzić do wyselekcjonowania drobnoustrojów niewrażliwych na antybiotyk, takich jak np. *Enterococci* i *Candida spp.*

W czasie długotrwałego stosowania ceftazydymu, należy regularnie kontrolować morfologię krwi wraz z rozmazem oraz regularnie wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Mogą wystąpić niewielkie zmiany wyników testów z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (testy Benedicta, Fehlinga, Clinitest) wykrywających glukozę w moczu. Ceftazydym nie wpływa na wynik enzymatycznej metody oznaczania glukozy w moczu oraz zasadowej próby kwasu pikrynowego z kreatyniną.

U około 5% pacjentów stosujących ceftazydym, występowanie dodatniego wyniku testu Coombsa może powodować fałszywie dodatnie wyniki próby krzyżowej krwi.

#### *Zawartość sodu:*

Ceftagen 250 mg zawiera 12,8 mg (0,56 mmol) sodu na fiolkę.

Ceftagen 500 mg zawiera 25,6 mg (1,11 mmol) sodu na fiolkę.

Ceftagen 1000 mg zawiera 51,2 mg (2,23 mmol) sodu na fiolkę.

Ceftagen 1 g zawiera 51,2 mg (2,23 mmol) sodu na fiolkę.

Ceftagen 2 g zawiera 102,4 mg (4,45 mmol) sodu na fiolkę.

Ceftagen 3 g zawiera 153,6 mg (6,68 mmol) sodu na fiolkę.

Zawartość sodu powinna być brana pod uwagę u pacjentów stosujących dietę ubogosodową.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

W badaniach *in vitro* wykazano że, chloramfenikol, makrolidy i tertacykliny z ceftazydymem i innymi cefalosporynami mają antagonistyczne działanie. Kliniczne znaczenie tych interakcji nie jest znane, jednak w trakcie jednoczesnego stosowania ceftazydymu z chloramfenikolem (lub innymi produktami bakteriostatycznymi np. tertacykliną, makrolidami lub sulfonamidami), należy brać pod uwagę możliwość działania antagonistycznego.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów nefrotoksycznych (patrz punkty 4.4 i 4.8)

## 4.6 Cięża i laktacja

### *Ciąża*

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania embriotoksycznego lub teratogennego, ale nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży u człowieka. W związku z tym, ceftazydym powinien być stosowany w trakcie ciąży jedynie jeśli zostanie to uznane przez lekarza za niezbędne.

### *Laktacja*

Ceftazydym przenika do mleka ludzkiego w małych stężeniach i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u matek karmiących piersią. Jeśli u karmionych niemowląt wystąpią biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, należy przerwać karmienie piersią. U niemowląt może również wystąpić nadwrażliwość na ceftazydym.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzano badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Możliwość wystąpienia zawrotów głowy i drgawek powinna być brana pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

|                                    | Często<br>( $\geq 1/100$ do<br>$< 1/10$ ) | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1\,000$ do<br>$< 1/100$ )                                                                         | Rzadko<br>( $\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1\,000$ )                  | Bardzo rzadko<br>( $< 1/10\,000$ )                   |
|------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego |                                           | Eozynofilia,<br>trombocytopenia,<br>trombocytoza,<br>leukopenia,<br>neutropenia,<br>limfocytoza,<br>dodatni odczyn<br>Coombsa | Agranulocytoza,<br>Anemia hemolityczna                             |                                                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego |                                           |                                                                                                                               |                                                                    | Obrzęk naczyniowo-ruchowy,<br>Reakcje anafilaktyczne |
| Zaburzenia układu nerwowego        |                                           | Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia świadomości,<br>parestezje,<br>zaburzenia smaku,<br>skurcze mięśni                       |                                                                    |                                                      |
| Zaburzenia żołądka i jelit         |                                           | Nudności, wymioty,<br>biegunka, ból brzucha                                                                                   | Pleśniawki w jamie ustnej,<br>rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy |                                                      |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych  |                                           |                                                                                                                               | Zmniejszenie przesączania kłębkowego i zwiększenie stężenia        |                                                      |

|                                             | Często<br>( $\geq 1/100$ do<br><1/10)                                              | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1\ 000$ do<br><1/100) | Rzadko<br>( $\geq 1/10\ 000$ do<br><1/1 000)                                                                                                                                            | Bardzo rzadko<br>(<1/10 000) |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                             |                                                                                    |                                                   | mocznika i kreatyniny                                                                                                                                                                   |                              |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Pokrzywka, świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka grudkowo-plamkowa (osutka) |                                                   | Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka                                                                                                 |                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zapalenia żyły lub zakrzepowe zapalenia żyły, odczyn zapalny w miejscu podania     | Gorączka                                          |                                                                                                                                                                                         |                              |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |                                                                                    |                                                   | Kandydoza pochwy, zapalenie pochwy                                                                                                                                                      |                              |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        |                                                                                    |                                                   | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych takich jak: gamma-glutamylotransferaza, dehydrogenaza mleczanowa, fosfataza alkaliczna, transaminaza alaninowa, transaminaza asparaginianowa | Żółtaczka                    |

Obserwowano występowanie objawów neurologicznych, w tym drżenia, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, u których dawka ceftazydymu nie została odpowiednio zmniejszona.

Istnieje ryzyko nadkażeń np. *Enterococcus* i *Candida spp.*

Opisywano występowanie nefrotoksyczności podczas jednoczesnym stosowania cefalosporyny i antybiotyków aminoglikozydowych lub silnego diuretyku, takiego jak np. furosemid. Z uwagi na działanie nefrotoksyczne i ototoksyczne antybiotyków aminoglikozydowych, należy dokładnie monitorować czynność nerek, zwłaszcza jeśli stosowane są duże dawki antybiotyków aminoglikozydowych lub jeśli leczenie jest długotrwałe (patrz punkty 4.4 i 4.5)

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie ceftazydymu może powodować ból, stan zapalny i zapalenie żył w miejscu podania. Przedawkowanie lub zażycie zbyt dużej dawki, gdy występuje niewydolność nerek, może prowadzić do objawów neurologicznych takich jak zawroty głowy, parestezje, ból głowy, encefalopatia, drgawki i śpiączka.

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych po przedawkowaniu to: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, kreatyniny, mocznika, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, takich jak AspAT i

AlAT, dodatni odczyn Coombsa, trombocytoza, trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia i wydłużenie czasu protrombinowego.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące czynności życiowe, wraz z odpowiednim leczeniem jeśli wystąpią objawy neurologiczne. W przypadkach ciężkiego przedawkowania, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, jeśli podstawowe leczenie nie daje efektów, należy rozważyć zastosowanie hemodializy i hemoperfuzji.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny III generacji

Kod ATC: J01DD02

#### *Sposób oddziaływania*

Ceftazydym jest półsyntetycznym bakteriobójczym produktem przeciwbakteryjnym należącym do grupy cefalosporyn. Jak inne antybiotyki beta-laktamowe, ceftazydym ma działanie przeciwbakteryjne poprzez wiązanie i hamowanie niektórych enzymów biorących udział w syntezie ściany komórkowej bakterii (transpeptydaz). Zahamowanie jednego lub większej liczby tych podstawowych, wiążących penicylinę białek prowadzi do zahamowania biosyntezy w końcowym etapie wytwarzania peptydoglikanu w obrębie bakteryjnej ściany komórkowej, a w rezultacie do rozpuszczenia i śmierci.

#### *Mechanizmy oporności*

Oporność bakterii na ceftazydym jest spowodowana przez jedno lub więcej niżej wymienionych mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy. Ceftazydym może być skutecznie hydrolizowany przez niektóre beta-laktamazy o szerokim zakresie działania (ESBLs) i przez chromosomalne enzymy typu AmpC, które mogą być indukowane lub skutecznie zahamowane u niektórych Gram-ujemnych gatunków bakterii tlenowych
- ograniczone powinowactwo białek wiążących penicylinę z ceftazydymem
- nieprzepuszczalność zewnętrznej błony komórkowej, co ogranicza dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicylinę organizmach bakterii Gram-ujemnych
- wpływ produktu z komórki

W pojedynczej komórce bakterii może występować więcej niż jeden z tych mechanizmów oporności. W zależności od tego jaki mechanizm/my występuje/a, bakteria może posiadać oporność krzyżową na kilka lub wszystkie beta-laktamowe i (lub) przeciwbakteryjne produkty należące do innych grup.

#### *Wartości graniczne (zgodnie z EUCAST)*

Kliniczne wartości MIC służące rozróżnieniu patogenów wrażliwych ( S ) od opornych ( R ) zgodne z EUCAST (31.03.2006):

- Enterobacteriaceae:  $S \leq 1,0 \text{ mg/l}$ ;  $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*:  $S \leq 8 \text{ mg/l}$ ;  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Wartości nie odnoszące się do gatunków:  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ;  $R > 8 \text{ mg/l}$

#### *Wrażliwość*

Występowanie oporności dla wybranych gatunków może zmieniać się pod względem geograficznym i czasowym oraz wskazane jest sporządzenie lokalnej informacji dotyczącej oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Kategorie oporności powstają poprzez obliczenie procentowe wrażliwości, a więc zawarte są w nich średnio-oporne i oporne gatunki bakterii.

*Zwykle wrażliwe gatunki, np. oporność < 10% we wszystkich krajach UE<sup>+</sup>*

Gram-dodatnie drobnoustroje:

*Streptococcus agalactiae* (Grupa B)

*Streptococcus pyogenes*

Gram-ujemne drobnoustroje

*Escherichia coli*<sup>++</sup>

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*<sup>++</sup>

*Proteus vulgaris*

*Serratia liquefaciens*

Gatunki dla których nabyta oporność może stanowić problem, np. oporność > 10% w przynajmniej jednym z krajów UE<sup>+</sup>:

Gram-dodatnie drobnoustroje:

*Staphylococcus aureus* MSSA

*Streptococcus pneumoniae*<sup>#</sup>

Gram-ujemne drobnoustroje

*Acinetobacter* spp.

*Burkholderia cepacia*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes* i *Enterobacter cloacae*

*Klebsiella pneumoniae*<sup>++</sup>

*Klebsiella oxytoca*<sup>++</sup>

*Morganella morganii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Stenotrophomonas maltophilia*<sup>+++</sup>

*Streptococcus pneumoniae* (średnio-oporne i oporne na penicylinę)

Drobnoustroje całkowicie oporne:

Gram-dodatnie drobnoustroje:

*Enterococcus* spp.

*Staphylococcus aureus*, metycylinooporny (MRSA)

*Staphylococcus* – koagulazoujemny, metycylinooporny

Beztlenowce:

*Bacteroides fragilis*

*Clostridium difficile*

Inne:

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Legionella* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Treponema pallidum*

<sup>+</sup> Na podstawie danych opublikowanych z różnych źródeł

<sup>++</sup> Szczepy produkujące ESBL są zawsze oporne

<sup>+++</sup> W przynajmniej jednym regionie częstość oporności wynosi powyżej 50%

<sup>#</sup> Wykazuje *in vitro* pewną aktywność wobec penicyliny-wrażliwym szczepów, ale nie powinno się stosować w leczeniu zakażeń pneumokokowych

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Najwyższe stężenia ceftazydymu w surowicy po podaniu różnych dawek i sposobów podania, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

|        | <i>Wstrzyknięcie domięśniowe<br/>(po 1 godzinie)</i> | <i>Infuzja dożylna w jednej dużej<br/>dawce<br/>(po 5 minutach)</i> |
|--------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 250 mg |                                                      | 26 mg/l                                                             |
| 500 mg | 18 mg/l                                              | 45 mg/l                                                             |
| 1 g    | 39 mg/l                                              | 90 mg/l                                                             |
| 2 g    |                                                      | 170 mg/l                                                            |
| 3 g    |                                                      | 200 – 300 mg/l*                                                     |

\*mierzone u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym, u których szybkość dystrybucji może być zmniejszona

Stężenie w surowicy po podaniu infuzji dożylnej:

| <i>Dożylna dawka<br/>ceftazydymu</i> | <i>Stężenie w surowicy (µg/ml)</i> |                  |                  |                  |                 |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                      | <i>0,5 godziny</i>                 | <i>1 godzina</i> | <i>2 godziny</i> | <i>4 godziny</i> | <i>8 godzin</i> |
| 500 mg                               | 42                                 | 25               | 12               | 6                | 2               |
| 1 g                                  | 60                                 | 39               | 23               | 11               | 3               |
| 2 g                                  | 129                                | 75               | 42               | 13               | 5               |

Stężenie w surowicy po 8 godzinach od podania 500 mg lub większej dawki ceftazydymu dożylnie lub domięśniowo, wynosi więcej niż 2 mg/l. Nie stwierdzono kumulacji produktu w surowicy u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po wielokrotnym podaniu 1 g i 2 g ceftazydymu co 8 godzin przez 10 dni.

### *Dystrybucja*

Mniej niż 10% ceftazydymu wiąże się z białkami osocza i związanie z białkami jest niezależne od stężenia. Stężenie ceftazydymu większe od minimalnego stężenia hamującego dla powszechnie występującego patogenu stwierdza się w kościach, sercu, żółci, płwocinie, ciele szklстым, płynie stawowym, opłucnowym i otrzewnowym.

Antybiotyk łatwo przenika przez łożysko.

Ceftazydym słabo przenika przez nie uszkodzoną barierę krew-mózg i gdy nie występuje stan zapalny osiąga małe stężenia w OUN. Stężenie terapeutyczne od 4 mg/l do 20 mg/l lub powyżej są osiągane w OUN w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

### *Wydalenie*

Okolo 80% do 90% dawki ceftazydymu wydalone jest w niezmienionej postaci przez nerki w ciągu 24 godzin, czego wynikiem jest duże stężenie w moczu.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania ceftazydymu wynosi okolo 2 godzin po podaniu dożylnym lub domięśniowym.

Zaburzenie czynności wątroby wywiera wpływ na farmakokinetykę ceftazydymu u pacjentów, którzy otrzymują 2 g dożylnie co 8 godzin przez 5 dni. Dlatego, nie trzeba zmniejszać dawki produktu, chyba że jednocześnie współistnieje zaburzenie czynności nerek.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących działania rakotwórczego. Jednak po wykonaniu testu jąderkowego u myszy i testu Ames'a uzyskano wyniki negatywne dotyczące działania mutagennego.

Działanie teratogenne ceftazydymu badano u królików (i.m) i myszy (s.c.). Wykryto u królików działanie embriotoksyczne i toksyczność, ale nie wykazano działania teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Węglan sodu bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ceftazydym nie może być mieszany z roztworami o pH większymi niż 7,5, na przykład z roztworem dwuwęglanu sodu do wstrzykiwań. Ceftazydym nie może być mieszany z aminoglikozydami w roztworach do infuzji z powodu wystąpienia ryzyka wytrącania.

Kaniule i cewniki do użytku dożylnego powinny być przepłukane roztworem soli fizjologicznej pomiędzy podaniem ceftazydymu i wankomycyny w celu uniknięcia wytrącania.

### **6.3 Okres ważności**

Fiolka przed otwarciem: 3 lata

Fiolka po pierwszym otwarciu: produkt musi zostać zużyty natychmiast po sporządzeniu.

Po odtworzeniu: produkt musi zostać zużyty natychmiast po sporządzeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być wykorzystany natychmiast. Jeśli nie, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik i zwykle okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został sporządzony w kontrolowanych warunkach aseptyki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Fiolki nieotwarte: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu: patrz punkt 6.3.

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

250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

1 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

3 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu II). Fiolka o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem z polipropylenową nakładką typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10 fiolek

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Roztwór po sporządzeniu przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku.. Resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć.

Przygotowanie roztworu musi być wykonane w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy dokładnie ocenić wygląd roztworu w celu wykrycia ewentualnego osadu lub odbarwienia. Roztwór powinien zostać zużyty jedynie jeśli jest przejrzysty i nie ma w nim osadów.

*Instrukcja do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji*

Tabela poniżej przedstawia ilość rozpuszczalnika potrzebnego do przygotowania roztworu do wstrzykiwań/infuzji oraz przybliżone stężenia roztworu (może być to przydatne w przypadku stosowania dawek podzielonych):

| Ceftazydym | Rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań domięśniowych |                              | Rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań dożylnych |                              | Rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji dożylnych |                              |
|------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
|            | Ilość rozpuszczalnika                                                | Przybliżone stężenie (mg/ml) | Ilość rozpuszczalnika                                            | Przybliżone stężenie (mg/ml) | Ilość rozpuszczalnika                                        | Przybliżone stężenie (mg/ml) |
| 250 mg     | 1,0 ml                                                               | 210                          | 2,5 ml                                                           | 90                           | -----                                                        | -----                        |
| 500 mg     | 1,5 ml                                                               | 260                          | 5,0 ml                                                           | 90                           | -----                                                        | -----                        |
| 1000 mg    | 3,0 ml                                                               | 260                          | 10,0 ml                                                          | 90                           | -----                                                        | -----                        |
| 1 g        | -----                                                                | -----                        | 10,0 ml                                                          | 90                           | 50,0 ml*                                                     | 20                           |
| 2 g        | -----                                                                | -----                        | 10,0 ml                                                          | 170                          | 50,0 ml*                                                     | 40                           |
| 3 g        | -----                                                                | -----                        | 15,0 ml                                                          | 170                          | 75,0 ml*                                                     | 40                           |

\*Uwaga: Dodawanie rozpuszczalnika powinno następować w dwóch fazach.

W trakcie rozpuszczania produktu uwalniany jest dwutlenek węgla i następuje zwiększenie ciśnienia w fiolce. Dlatego, wskazane są następujące sposoby odtworzenia.

*Dla 250 mg, 500 mg i 1000 mg roztworu do wstrzykiwań domięśniowych i dożylnych*

1. Wstrzyknąć rozpuszczalnik i dobrze wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia.
2. W trakcie rozpuszczania antybiotyku uwalnia się dwutlenek węgla i zwiększa się ciśnienie w fiolce. Roztwór będzie klarowny w ciągu 1 do 2 minut.
3. Odwrócić fiolkę i utrzymywać tłok strzykawki w pozycji w pełni wciśniętej.
4. Przebić igłą korek fiolki. Upewnić się, że igła znajduje się w roztworze i napełnić strzykawkę w zwykły sposób. Zwiększone ciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić napełnienie strzykawki.
5. Roztwór w strzykawce może zawierać pęcherzyki dwutlenku węgla, które należy usunąć ze strzykawki przed podaniem produktu.

*Dla 1 g, 2 g i 3 g roztworu do infuzji*

1. Wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do 1 g i 2 g fiolki oraz 15 ml rozpuszczalnika do 3 g fiolki; wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia.
2. W trakcie rozpuszczania antybiotyku uwalnia się dwutlenek węgla i zwiększa się ciśnienie w fiolce. Roztwór będzie klarowny w ciągu 1 do 2 minut.
3. Wprowadzić igłę odpowietrzającą, aby zmniejszyć ciśnienie w fiolce przed dodaniem pozostałych 40 ml rozpuszczalnika dla 1 g i 2 g fiolki oraz 60 ml rozpuszczalnika dla 3 g fiolki. Dodać pozostały rozpuszczalnik a następnie usunąć igłę odpowietrzającą.
4. Zwiększenie ciśnienie w fiolce, które może powstać, szczególnie podczas przechowywania, powinno

zostać zmniejszone przed podaniem produktu.

**UWAGA:** Aby zachować sterylność produktu, nie należy przebijać zamknięcia fiolki igłą odpowietrzającą przed rozpuszczeniem produktu.

Roztwory te można podawać bezpośrednio do żyły lub jeśli pacjent otrzymuje płyny pozajelitowo wprowadzić do rurki zestawu do infuzji.

Duże dawki produktu należy podawać w ciągu kilku minut w powolnym wstrzykiwaniu lub w ciągu 20 do 30 minut w infuzji.

#### *Inne informacje*

Barwa roztworu ceftazydymu jest jasnożółta do bursztynowej, w zależności od stężenia, rozpuszczalnika i warunków przechowywania. Takie różnice barwy roztworu nie mają wpływu na właściwości przeciwbakteryjne produktu.

Ceftazydym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji może być mieszany z następującymi roztworami:

0,9% roztwór chlorku sodu (roztwór soli fizjologicznej)

5% roztwór glukozy

0,9% roztwór chlorku sodu + 5% roztwór glukozy

*Dotyczy wyłącznie 250 mg, 500 mg i 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań*

Do podania domięśniowego, roztwór może być przygotowany z 1% roztworem lidokainy.

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

Stragen Nordic A/S  
Møllehaven 8  
DK-4040 Jyllinge  
Dania

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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