

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g ceftazydymu (w postaci ceftazydymu pięciowodnego) z sodu węglanem (121 mg na 1 g ceftazydymu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 52,44 mg (2,28 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiolki zawierające biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

Ceftazidim AptaPharma 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.

Profilaktyka

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 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 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 mc./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		

¹U 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 AptaPharma 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, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany 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 AptaPharma w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Ceftazidim AptaPharma [g]	Przerwa między dawkami [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 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]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [μ 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 AptaPharma w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Przerwa między dawkami [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 AptaPharma 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 5 i 6.

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 z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

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 żylny-żylny hemodializy

Resztkowa 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

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

Ceftazidim AptaPharma 1 g 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 Ceftazidim AptaPharma można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe należy rozważać jedynie wtedy, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

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

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.

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 wszystkich 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 *Clostridium 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 Coombsa może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 52,44 mg sodu w jednym gramie, co stanowi równoważnik 2,62% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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).

Ceftazidim AptaPharma można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka 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 Coombsa.

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 1/10

często 1/100 do 1/10

niezbyt często 1/1000 do 1/100

rzadko 1/10 000 do 1/1000

bardzo rzadko 1/10 000

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

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Swięd		Martwica toksyczno-rozpływna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) ⁴
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi	Sródmiażdżowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym.	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombsa ⁵			

¹ Zgłaszano występowanie drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

³ ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

⁴ Odnotowano rzadkie zgłoszenia o występowaniu zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem ceftazydymu.

⁵ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombsa 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: 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 można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki beta-laktamowe przeciwbakteryjne, 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

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, 2019.01.01, v9.0).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]	
	S (≤)	R (>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	8	8
<i>Aeromonas spp.</i>	1	4
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami ²	4	8

S=wrażliwe, R=oporne

¹ Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3 IV)

² 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

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> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
<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> including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium 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 wrażliwość wrodzoną 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 kobiecego. 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 wydalone jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalone 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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazidim AptaPharma wykazuje mniejszą stabilność w roztworach wodorowęglanu sodu niż w innych płynach do podawania dożylnego. Wodorowęglan sodu nie jest zalecany jako rozpuszczalnik. Nie należy mieszać produktu leczniczego Ceftazidim AptaPharma z aminoglikozydami w tej samej strzykawce ani w tym samym zestawie do infuzji. Po dodaniu wankomycyny do ceftazydymu w roztworze zanotowano wytrącenie osadu, dlatego istotne jest przepłukiwanie zestawu do infuzji dożylnych pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 3 lata.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego: przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania domięśniowego: produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięte fiolki:

Ten produkt nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu:

Wykazano, że fizyczna i chemiczna trwałość roztworu po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego wynosi 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych roztwór powstały po odtworzeniu/rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, do czasu podania produktu to użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła (typu III), o pojemności 10 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą 7 i tabelą 8, dotyczącymi dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Tabela 7. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość fiolki		Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g			
	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie (bolus)	10 ml	90

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

Ceftazydym w stężeniu 90 mg/ml jest zgodny z:

- wodą do wstrzykiwań
- roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 8. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zawartość fiolki	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g		
infuzja dożylna	50 ml*	20

* Należy dodawać dwustopniowo.

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

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.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml jest zgodny z:

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

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym w stężeniach wyszczególnionych w Tabeli 7 do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia (bolus)

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wnikięcie 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, które można zignorować. Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z płynami dożylnymi wymienionymi powyżej.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu *mini-bag* lub *burette*)

Sporządzić używając w sumie 50 ml zgodnego rozpuszczalnika (wymienionego powyżej), dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g.
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 nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylniej 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 roztwór antybiotyku należy usunąć.

Rozwory produktu Ceftazidim Aptapharma mają barwę od jasnożółtej do bursztynowej.

Tylko do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidim Aptapharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g ceftazydymu (w postaci ceftazydymu pięciowodnego) z sodu węglanem (121 mg na 1 g ceftazydymu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 52,44 mg (2,28 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiolki zawierające biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

Ceftazidim Aptapharma 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.

Profilaktyka

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 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 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 mc./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		

¹U 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 AptaPharma 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, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany 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 AptaPharma w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Ceftazidim AptaPharma [g]	Przerwa między dawkami [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 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]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [μ 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 AptaPharma w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [$\mu\text{mol/l}$] (mg/dl)	Przerwa między dawkami [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 AptaPharma 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 5 i 6.

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-żylną 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 żylną-żylną hemofiltracji i żylną-żylną hemodializę należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylną-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 żylny-żylny hemodializy

Resztkowa 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

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

Ceftazidim AptaPharma 1 g 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 Ceftazidim AptaPharma można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe należy rozważać jedynie wtedy, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

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

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.

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 wszystkich 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 *Clostridium 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 Coombsa może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 52,44 mg sodu w jednym gramie, co stanowi równoważnik 2,62% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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).

Ceftazidim AptaPharma można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka 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 Coombsa.

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 1/10

często 1/100 do 1/10

niezbyt często 1/1000 do 1/100

rzadko 1/10 000 do 1/1000

bardzo rzadko 1/10 000

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

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Swięd		Martwica toksyczno-rozpływna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) ⁴
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi	Sródmiażdżowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym.	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombsa ⁵			

¹ Zgłaszano występowanie drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

³ ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

⁴ Odnotowano rzadkie zgłoszenia o występowaniu zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem ceftazydymu.

⁵ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombsa 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: 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 można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki beta-laktamowe przeciwbakteryjne, 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

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, 2019.01.01, v9.0).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]	
	S (≤)	R (>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	8	8
<i>Aeromonas spp.</i>	1	4
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami ²	4	8

S=wrażliwe, R=oporne

¹ Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3 IV)

² 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

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> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
<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> including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium 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 wrażliwość wrodzoną 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 kobiecego. 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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazidim AptaPharma wykazuje mniejszą stabilność w roztworach wodorowęglanu sodu niż w innych płynach do podawania dożylnego. Wodorowęglan sodu nie jest zalecany jako rozpuszczalnik. Nie należy mieszać produktu leczniczego Ceftazidim AptaPharma z aminoglikozydami w tej samej strzykawce ani w tym samym zestawie do infuzji. Po dodaniu wankomycyny do ceftazydymu w roztworze zanotowano wytrącenie osadu, dlatego istotne jest przepłukiwanie zestawu do infuzji dożylnych pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 3 lata.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego: przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania domięśniowego: produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięte fiolki:

Ten produkt nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu:

Wykazano, że fizyczna i chemiczna trwałość roztworu po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego wynosi 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych roztwór powstały po odtworzeniu/rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, do czasu podania produktu to użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła (typu III), o pojemności 10 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą 7 i tabelą 8, dotyczącymi dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Tabela 7. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość fiolki		Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g			
	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylne (bolus)	10 ml	90

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

Ceftazydym w stężeniu 90 mg/ml jest zgodny z:

- wodą do wstrzykiwań
- roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 8. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zawartość fiolki	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g		
infuzja dożylna	50 ml*	20

* Należy dodawać dwustopniowo.

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

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.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml jest zgodny z:

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

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym w stężeniach wyszczególnionych w Tabeli 7 do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia (bolus)

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wnikięcie 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, które można zignorować. Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z płynami dożylnymi wymienionymi powyżej.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu *mini-bag* lub *burette*)

Sporządzić używając w sumie 50 ml zgodnego rozpuszczalnika (wymienionego powyżej), dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g.
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 nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylniej 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 roztwór antybiotyku należy usunąć.

Rozwory produktu Ceftazidim Aptapharma mają barwę od jasnożółtej do bursztynowej.

Tylko do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g ceftazydymu (w postaci ceftazydymu pięciowodnego) z sodu węglanem (121 mg na 1 g ceftazydymu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 52,44 mg (2,28 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiolki zawierające biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

Ceftazidim AptaPharma 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.

Profilaktyka

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 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 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 mc./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		

¹U 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 AptaPharma 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, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany 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 AptaPharma w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Ceftazidim AptaPharma [g]	Przerwa między dawkami [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 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]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [μ 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 AptaPharma w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [$\mu\text{mol/l}$] (mg/dl)	Przerwa między dawkami [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 AptaPharma 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 5 i 6.

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 z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

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 żylny-żylny hemodializy

Resztkowa 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

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

Ceftazidim AptaPharma 1 g 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 Ceftazidim AptaPharma można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe należy rozważać jedynie wtedy, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

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

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.

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 wszystkich 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 *Clostridium 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 Coombsa może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 52,44 mg sodu w jednym gramie, co stanowi równoważnik 2,62% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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).

Ceftazidim AptaPharma można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka 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 Coombsa.

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 1/10

często 1/100 do 1/10

niezbyt często 1/1000 do 1/100

rzadko 1/10 000 do 1/1000

bardzo rzadko 1/10 000

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

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Swięd		Martwica toksyczno-rozpływna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) ⁴
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi	Sródmiażdżowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym.	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombsa ⁵			

¹ Zgłaszano występowanie drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

³ ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

⁴ Odnotowano rzadkie zgłoszenia o występowaniu zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem ceftazydymu.

⁵ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombsa 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: 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 można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki beta-laktamowe przeciwbakteryjne, 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

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, 2019.01.01, v9.0).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]	
	S (≤)	R (>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	8	8
<i>Aeromonas spp.</i>	1	4
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami ²	4	8

S=wrażliwe, R=oporne

¹ Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3 IV)

² 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

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> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
<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> including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium 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 wrażliwość wrodzoną 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 kobiecego. 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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazidim AptaPharma wykazuje mniejszą stabilność w roztworach wodorowęglanu sodu niż w innych płynach do podawania dożylnego. Wodorowęglan sodu nie jest zalecany jako rozpuszczalnik. Nie należy mieszać produktu leczniczego Ceftazidim AptaPharma z aminoglikozydami w tej samej strzykawce ani w tym samym zestawie do infuzji. Po dodaniu wankomycyny do ceftazydymu w roztworze zanotowano wytrącenie osadu, dlatego istotne jest przepłukiwanie zestawu do infuzji dożylnych pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 3 lata.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego: przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania domięśniowego: produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięte fiolki:

Ten produkt nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu:

Wykazano, że fizyczna i chemiczna trwałość roztworu po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego wynosi 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych roztwór powstały po odtworzeniu/rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, do czasu podania produktu to użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła (typu III), o pojemności 10 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą 7 i tabelą 8, dotyczącymi dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Tabela 7. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość fiolki		Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g			
	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylne (bolus)	10 ml	90

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

Ceftazydym w stężeniu 90 mg/ml jest zgodny z:

- wodą do wstrzykiwań
- roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 8. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zawartość fiolki	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g		
infuzja dożylna	50 ml*	20

* Należy dodawać dwustopniowo.

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

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.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml jest zgodny z:

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

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym w stężeniach wyszczególnionych w Tabeli 7 do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia (bolus)

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wnikięcie 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, które można zignorować. Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z płynami dożylnymi wymienionymi powyżej.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu *mini-bag* lub *burette*)

Sporządzić używając w sumie 50 ml zgodnego rozpuszczalnika (wymienionego powyżej), dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g.
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 nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylniej 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 roztwór antybiotyku należy usunąć.

Rozwory produktu Ceftazidim Aptapharma mają barwę od jasnożółtej do bursztynowej.

Tylko do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 g ceftazydymu (w postaci ceftazydymu pięciowodnego) z sodu węglanem (121 mg na 1 g ceftazydymu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 52,44 mg (2,28 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

Fiolki zawierające biały lub kremowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

Ceftazidim AptaPharma 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.

Profilaktyka

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 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 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 mc./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		

¹U 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 AptaPharma 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, dobową dawkę u pacjentów w wieku powyżej 80 lat nie powinna zazwyczaj przekraczać 3 g.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane nie wskazują na potrzebę zmiany 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 AptaPharma w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa Ceftazidim AptaPharma [g]	Przerwa między dawkami [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 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]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [μ 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 AptaPharma w zaburzeniach czynności nerek – ciągła infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l] (mg/dl)	Przerwa między dawkami [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 AptaPharma 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 5 i 6.

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 z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.

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 żylny-żylny hemodializy

Resztkowa 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

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

Ceftazidim AptaPharma 1 g 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 Ceftazidim AptaPharma można podawać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji, jeżeli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Podstawową zalecaną drogą podania jest pojedyncze wstrzyknięcie dożylne lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe należy rozważać jedynie wtedy, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

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

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.

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 wszystkich 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 *Clostridium 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 Coombsa może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 52,44 mg sodu w jednym gramie, co stanowi równoważnik 2,62% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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).

Ceftazidim AptaPharma można stosować u kobiet ciężarnych jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa ryzyko.

Karmienie piersią

Ceftazydym przenika w niewielkich ilościach do mleka 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 Coombsa.

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 1/10

często 1/100 do 1/10

niezbyt często 1/1000 do 1/100

rzadko 1/10 000 do 1/1000

bardzo rzadko 1/10 000

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

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Małopłytkowość		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Swięd		Martwica toksyczno-rozpływna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS) ⁴
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi	Sródmiażdżowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym.	Gorączka		
Badania diagnostyczne	Dodatni odczyn Coombsa ⁵			

¹ Zgłaszano występowanie drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

² Biegunka i zapalenie jelita grubego mogą być związane z *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

³ ALAT (GPT), AspAT (GOT), LDH, GGTP i fosfatazy alkalicznej.

⁴ Odnotowano rzadkie zgłoszenia o występowaniu zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem ceftazydymu.

⁵ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombsa 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: 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 można zmniejszyć stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki beta-laktamowe przeciwbakteryjne, 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

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST, 2019.01.01, v9.0).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]	
	S (≤)	R (>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹	8	8
<i>Aeromonas spp.</i>	1	4
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami ²	4	8

S=wrażliwe, R=oporne

¹ Punkty graniczne odnoszą się do leczenia dużymi dawkami (2 g × 3 IV)

² 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

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> ^{££} <i>Viridans group streptococcus</i>
<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> including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium 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 wrażliwość wrodzoną 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 kobiecego. 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 wydalone jest z moczem w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% jest wydalone 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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazidim AptaPharma wykazuje mniejszą stabilność w roztworach wodorowęglanu sodu niż w innych płynach do podawania dożylnego. Wodorowęglan sodu nie jest zalecany jako rozpuszczalnik. Nie należy mieszać produktu leczniczego Ceftazidim AptaPharma z aminoglikozydami w tej samej strzykawce ani w tym samym zestawie do infuzji. Po dodaniu wankomycyny do ceftazydymu w roztworze zanotowano wytrącenie osadu, dlatego istotne jest przepłukiwanie zestawu do infuzji dożylnych pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki: 3 lata.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego: przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania domięśniowego: produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięte fiolki:

Ten produkt nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozwór po odtworzeniu/rozcieńczeniu:

Wykazano, że fizyczna i chemiczna trwałość roztworu po odtworzeniu/rozcieńczeniu do podania dożylnego wynosi 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych roztwór powstały po odtworzeniu/rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, do czasu podania produktu to użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceftazidim AptaPharma, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła (typu III), o pojemności 10 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Opakowanie zawiera 10 fiolek.

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Należy zapoznać się z tabelą 7 i tabelą 8, dotyczącymi dodawanych objętości i uzyskiwanych stężeń, co może być przydatne, gdy potrzebne są dawki częściowe.

Tabela 7. Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość fiolki		Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g			
	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylne (bolus)	10 ml	90

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

Ceftazydym w stężeniu 90 mg/ml jest zgodny z:

- wodą do wstrzykiwań
- roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%).

Tabela 8. Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Zawartość fiolki	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g		
infuzja dożylna	50 ml*	20

* Należy dodawać dwustopniowo.

Uwaga:

- Otrzymana objętość roztworu ceftazydymu w rozpuszczalniku zwiększa się z powodu współczynnika przesuwu fazowego substancji czynnej, z czego wynikają stężenia [mg/ml] przedstawione w tabeli powyżej.

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.

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml jest zgodny z:

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

Ceftazydym w stężeniach pomiędzy 0,05 mg/ml a 0,25 mg/ml jest zgodny z płynem do dializy otrzewnowej (mleczanowym).

Ceftazydym w stężeniach wyszczególnionych w Tabeli 7 do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia (bolus)

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiolki zalecaną objętość rozpuszczalnika. Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wnikięcie 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, które można zignorować. Te roztwory można podać bezpośrednio do żyły lub do zestawu do infuzji dożylnych, jeśli pacjent otrzymuje płyny dożylnie. Ceftazydym wykazuje zgodność z płynami dożylnymi wymienionymi powyżej.

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu w standardowej fiolce (zestaw typu *mini-bag* lub *burette*)

Sporządzić używając w sumie 50 ml zgodnego rozpuszczalnika (wymienionego powyżej), dodawanego w DWÓCH etapach, jak opisano poniżej:

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g.
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 nie mniejszą niż 50 ml i podawać w infuzji dożylniej 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 roztwór antybiotyku należy usunąć.

Rozwory produktu Ceftazidim AptaPharma mają barwę od jasnożółtej do bursztynowej.

Tylko do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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