

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biotum, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biotum, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera odpowiednio 1 g lub 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci pięciowodzianu buforowanego węglanem sodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały lub jasnożółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

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

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

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabela 1. Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Podawanie przerywane	
Zakażenie	Podawana dawka
Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę co 8 godzin, maksymalnie do 9 g na dobę ¹
Gorączka neutropeniczna	2 g co 8 godzin
Szpitalne zapalenia płuc	
Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Bakteriemia*	
Zakażenia kości i stawów	1 g do 2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 g do 2 g co 8 lub 12 godzin
Okołooperacyjna profilaktyka zakażeń dróg moczowych u pacjentów poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP)	1 g podczas wprowadzenia do znieczulenia, i druga dawka podczas wyjmowania cewnika
Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	1 g do 2 g co 8 godzin
Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	
Ciągła infuzja	
Zakażenie	Podawana dawka
Gorączka neutropeniczna	Wysycająca dawka 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 g 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 na 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 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego		
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego		
	Neutropenia u dzieci	150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na dobę	
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą		
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych		
	Bakteriemia*		
	Zakażenia kości i stawów	100 mg/kg mc. do 150 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g na 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 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc., a następnie ciągła infuzja 100 mg/kg mc. do 200 mg/kg mc. na dobę, nie więcej niż 6 g na 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 mg/kg mc do 60 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych ¹	
¹ U noworodków w wieku 0-2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1.			

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci 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 Biotum 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 Biotum [g]	Przerwa między dawkami [godziny]
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
<5	>500 (>5,6)	0,5	48

U pacjentów z niewydolnością nerek i z ciężkimi zakażeniami, należy zwiększyć pojedynczą dawkę leku o 50% lub zwiększyć częstość dawkowania.

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

Dzieci o masie ciała <40 kg

Klirens kreatyniny [ml/min]**	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy* [μ mol/l] (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa [mg/kg mc.]	Przerwa między dawkami [godziny]
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 wszystkich pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek ** Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.			

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum 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)	Częstość dawkowania [godziny]
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 ciała <40 kg

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum 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 mg 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 żylny-żylny hemofiltracji

Resztkowa czynność nerek (klirens kreatyniny w ml/min)	Dawka podtrzymująca [mg] w zależności od szybkości ultrafiltracji [ml/min] ¹			
	5	16,7	33,3	50
0	250	250	500	500
5	250	250	500	500
10	250	500	500	750
15	250	500	500	750
20	500	500	500	750

¹ Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylny-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.

Biotum 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 Biotum 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 powinno być rozważane jedynie, gdy dożylne podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

Biotum 2 g należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w infuzji.

Roztwory Biotum 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.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku 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.

Ceftazydym ma ograniczony zakres 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.

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

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 i 4.8).

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.

W związku z leczeniem ceftazydymem notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, występujące z częstością nieznaną.

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

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

Jeśli podczas stosowania ceftazydymu u pacjenta rozwinęła się ciężka reakcja, taka jak SJS, TEN, DRESS lub AGEP, nigdy nie należy u tego pacjenta wznowiać leczenia ceftazydymem.

Ceftazydym nie wpływa na wynik testów enzymatycznych wykrywających cukier w moczu, ale mogą wystąpić niewielkie zmiany (fałszywie dodatnie) wyników testów z zastosowaniem metod opartych na redukcji miedzi (Benedicta, Fehlinga, Clinitest).

Ceftazydym nie wpływa na wynik alkalicznej próby pikrynianowej na kreatyninę.

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

Produkt leczniczy zawiera sól.

Biotum, 1 g: każda fiolka zawiera 60 mg sodu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Biotum, 2 g: każda fiolka zawiera 120 mg sodu co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 60 mg sodu na 1 g produktu co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt podaje się wyłącznie po rekonstytucji - patrz punkt 6.6. Przy obliczaniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu należy brać pod uwagę ilość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem.

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

Chloramfenikol jest *in vitro* antagonistą ceftazydymu i innych cefalosporyn. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, ale jeśli zamierza się podawać chloramfenikol w skojarzeniu z ceftazydymem, należy wziąć pod uwagę możliwość działania antagonistycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Produkt Biotum można stosować u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, nadpłytkowość, zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył związane z podawaniem dożylnym, biegunka, przemijające zwiększenie

aktywności enzymów wątrobowych, wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywkowa, ból i (lub) zapalenie po podaniu domięśniowym oraz dodatni wynik testu Coombs'a.

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

bardzo często $\geq 1/10$,

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$,

niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$,

rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$,

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$,

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

Klasyfikacja narządów i układów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne* 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	Przemijające zwiększenie aktywności jednego lub			Żółtaczką

	więcej enzymów wątrobowych ³			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Zespół DRESS ¹ Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy	Śródmiąższowe 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 Coombs'a ⁴			

* Donoszono o występowaniu powikłań neurologicznych, w tym drżeń, mioklonii, drgawek, encefalopatii i śpiączki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których nie zmniejszono odpowiednio dawki ceftazydymu.

¹ Odnotowano nieliczne przypadki wystąpienia zespołu DRESS związanego z ceftazydymem.

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

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

⁴ U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Bakteria	Punkty graniczne [mg/l]		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 ¹	-	>8
Punkty graniczne niezwiązane z gatunkami ²	≤4	8	>8

S=wrażliwe, I=pośrednie, R=oporne.

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

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. (inne)</i> <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 cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (inne)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{££} Paciorkowce zieleniące
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus spp.</i> , w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u>

<i>Clostridioides difficile</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides</i> spp. (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych)
<u>Inne</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[£] <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 matki oraz jest wydzielany z pokarmem kobiecym. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego przez nienaruszoną barierę krew-mózg jest słabe, z czego wynikają małe stężenia ceftazydymu w płynie mózgowo-rdzeniowym, jeśli nie występuje stan zapalny. Jeśli jednak występuje stan zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągane są stężenia od 4 do 20 mg/l lub więcej.

Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

Okres półtrwania ceftazydymu jest wydłużony u wcześniaków i 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

Węglan sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ceftazydym wykazuje niezgodność w roztworach z wankomycyną (wytrąca się osad), a także z aminoglikozydami. Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami lub wankomycyną w tej samej strzykawce lub w zestawie do infuzji.

Ceftazydym nie jest stabilny w roztworze wodorowęglanu sodu, nie należy stosować go jako rozpuszczalnik.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Przygotowany roztwór można przechowywać 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym kapsłem lub aluminiowym kapsłem z kapturkiem, w tekturowym pudełku wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftazydymu.

Opakowanie zawiera 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Zawartość fiołki	Droga podania	Objętość rozpuszczalnika do dodania [ml]	Przybliżone stężenie ceftazydymu [mg/ml]
1 g	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	90
	infuzja dożylna	50 ml*	20
2 g	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	170
	infuzja dożylna	50 ml*	40

* Uwaga. Dodawać należy dwustopniowo

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. Do przygotowania roztworów do infuzji dożylnych o stężeniu ceftazydymu pomiędzy 1 mg/ml a 40 mg/ml stosuje się:

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

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

Ceftazydym do wstrzyknięć domięśniowych można rozpuścić w roztworze zawierającym 0,5% lub 1% chlorowodorku lidokainy do wstrzykiwań.

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć do fiołki zalecaną objętość rozpuszczalnika. W celu nakłucia korka należy użyć igły o średnicy nie większej niż 0,8 mm (21 G w skali Gauge [G]). Igłę należy wbić w centralnie wyznaczonym polu pod kątem 90°, zgodnie z poniższym schematem:



Podciśnienie wewnątrz fiolki może ułatwić wniknięcie rozpuszczalnika. Wycofać igłę ze strzykawką.

2. Potrząsać aż do rozpuszczenia: uwalnia się dwutlenek węgla i w ciągu 1 do 2 minut uzyskuje się klarowny roztwór.

3. Odwrócić fiolkę. Utrzymując tłok strzykawki w pozycji w pełni wciśniętej, przebić igłą korek fiolki i pobrać całą objętość roztworu do strzykawki (podwyższone ciśnienie w fiolce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawki może zawierać małe pęcherzyki dwutlenku węgla.

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

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

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

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiolki 1 g i 2 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 dożylnej przez 15 do 30 minut.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biotum 1 g: pozwolenie nr R/0592
Biotum 2 g: pozwolenie nr 9996

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

Biotum, 1 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.1991 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

Biotum, 2 g: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.09.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013 r.

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