

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIOTUM, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BIOTUM, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
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

Jedna fiolka zawiera 250 mg, 500 mg, 1 g lub 2 g cefazydymu (*Ceftazidimum*) w postaci pięciowodzianu buforowanego węglanem sodu.

Produkt zawiera sól.

Biotum, 250 mg, zawiera 13 mg sodu w jednej fiolce.

Biotum, 500 mg, zawiera 27 mg sodu w jednej fiolce.

Biotum, 1 g, zawiera 54 mg sodu w jednej fiolce.

Biotum, 2 g, zawiera 108 mg sodu w jednej fiolce.

Pełen wykaz substancji pomocniczych patrz pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biotum 250 mg, 500 mg:

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biotum 1 g, 2 g:

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

biały lub prawie biały, krystaliczny proszek

4. SZCZEGÓLWE 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 wewnątrzbrzuszne.
- 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 okołoperacyjnej 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

<i>Podawanie przerywane</i>	
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	1-2 g co 8 godzin
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	
Okołoperacyjna 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	
<i>Ciągła infuzja</i>	
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 wewnątrzbrzuszne	
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
<i>Podawanie przerywane</i>		
	Powikłane zakażenia dróg moczowych	100 do 150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	
	Neutropenia u dzieci	150 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą	
	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
	Bakteriemia*	
	Zakażenia kości i stawów	100 do 150 mg/kg m.c./dobę w trzech dawkach podzielonych, nie więcej niż 6 g/dobę
	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
	Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	
	Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	
<i>Ciągła infuzja</i>		
	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 wewnątrzbrzuszne	
	Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	

Noworodki i niemowlęta w wieku ≤ 2 miesięcy	Zakażenie	Dawka zazwyczaj stosowana
<i>Podawanie przerywane</i>		
	Większość zakażeń	25 do 60 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach ¹
¹ U noworodków w wieku 0-2 miesięcy, okres półtrwania ceftazydymu w surowicy może być trzy- do czterokrotnie dłuższy niż u dorosłych. * Jeśli stwierdzono lub podejrzewa się związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych w punkcie 4.1		

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Biotum 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 Biotum w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny (ml/min)	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy $\mu\text{mol/l}(\text{mg/dl})$	Zalecana dawka jednorazowa Biotum (g)	Przerwa między dawkami (w godzinach)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1,0	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	1,0	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	0,5	24
<5	>500 (5,6)	0,5	48

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

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

Dzieci o masie ciała <40 kg

Klirens kreatyniny (ml/min)**	Stężenie kreatyniny w surowicy* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa (mg/kg mc.)	Przerwa między dawkami (w godzinach)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	25	12
30–16	200–350 (2,3–4,0)	25	24
15–6	350–500 (4,0–5,6)	12,5	24
<5	>500 (5,6)	12,5	48

* Wartości stężenia kreatyniny w surowicy są wartościami wskaźnikowymi, które mogą nie wskazywać tego samego stopnia zmniejszenia czynności nerek u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek
 ** Oszacowany na podstawie powierzchni ciała lub zmierzony.

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Tabela 4. Zalecane dawki podtrzymujące produktu Biotum 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)	Częstość dawkowania (w godzinach)
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g do 3 g na 24 godziny
30–16	200–350 (2,3–4,0)	Dawka nasycająca 2 g, a następnie 1 g na 24 godziny
≤ 15	≥ 350 ($\geq 4,0$)	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 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 cefazydymu w surowicy podczas hemodializy wynosi od 3 do 5 godzin.

Po zakończeniu każdej hemodializy zaleca się podanie dawki podtrzymującej ceftazydymu według poniższej tabeli.

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 żylny-żylniej hemofiltracji i żylny-żylniej hemodializie należy podawać dawki zgodnie zaleceniami zamieszczonymi w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylny-żylniej 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

¹Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Tabela 6. Zalecane dawki podczas ciągłej żylny-żylniej 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

¹Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.

Sposób podawania

Biotum 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 płyn dożylnie.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ceftazydym lub na inne antybiotyki cefalosporynowe, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu.

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 ograniczone spectrum 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 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.

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).

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.

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.

Ważne informacje dotyczące jednego ze składników Biotum:

Biotum, 250 mg, zawiera 13 mg sodu w jednej fiołce.

Biotum, 500 mg, zawiera 27 mg sodu w jednej fiołce.

Biotum, 1 g, zawiera 54 mg sodu w jednej fiołce.

Biotum, 2 g, zawiera 108 mg sodu w jednej fiołce.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko z probenecydem i z furosemidem.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, trombocytowa zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył związane z podawaniem dożylnym, biegunka, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka grudkowo-plamista lub pokrzywkowa, ból i (lub) zapalenie po podaniu domięśniowym oraz dodatni wynik testu Coombs'a.

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

bardzo często $\geq 1/10$,

często $\geq 1/100$ do $< 1/10$,

niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$,

rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,

bardzo rzadko $< 1/10\ 000$,

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

Klasyfikacja narządów	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>		Kandydoza (w tym zapalenie pochwy i pleśniawki jamy ustnej)		
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	Eozynofilia Trombocytoza	Neutropenia Leukopenia Trombocytopenia		Agranulocytoza Niedokrwistość hemolityczna Limfocytoza
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				Anafilaksja, (w tym skurcz oskrzeli i (lub) zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi) (patrz punkt 4.4)
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		Ból głowy Zawroty głowy		Następstwa neurologiczne ¹ Parestezie
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	Przejściowe zwiększenie aktywności jednego lub więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczką

<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Martwica toksyczno-rozplywna naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy krwi	Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Ból i (lub) zapalenie w miejscu wstrzyknięcia po podaniu domięśniowym.	Gorączka		
<u>Badania diagnostyczne</u>	Dodatni odczyn Coombs'a ⁴			

¹ Donoszono o występowaniu 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 U ok. 5% pacjentów leczonych ceftazydymem występowanie fałszywie dodatniego odczynu Coombs'a może zaburzać wynik próby zgodności (czyli próby krzyżowej) krwi.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, cefalosporyny trzeciej generacji; kod ATC: J 01 DD02

Mechanizm działania

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

Mechanizm oporności

Oporność bakterii na ceftazydym może wynikać z jednego lub więcej spośród następujących mechanizmów:

- hydroliza przez beta-laktamazy; ceftazydym może być skutecznie hydrolizowany przez beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), w tym przez rodzinę SHV tych ESBL, oraz przez enzymy AmpC, które mogą być indukowane lub trwale odblokowywane na etapie genu u niektórych gatunków tlenowych bakterii Gram-ujemnych;
- zmniejszone powinowactwo białek wiążących penicyliny do ceftazydymu;
- nieprzepuszczalność błony zewnętrznej, co ogranicza dostęp ceftazydymu do białek wiążących penicyliny w bakteriach Gram-ujemnych;
- bakteryjna pompa usuwająca lek z komórki.

Wartości graniczne

Następujące wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) zostały określone przez 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.

<u>Gatunki zwykle wrażliwe</u>
<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>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i>
<u>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<u>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>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> ^{££}
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Drobnoustroje o oporności wrodzonej</u>
<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>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 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.

Wydalanie

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

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 wlewów.

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.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka, zamknięta gumowym korkiem i zabezpieczona aluminiowym kapslem, lub kapsel aluminiowy z plastikowym, czerwonym kapturkiem, umieszczona jest w tekturowym pudełku z ulotką informacyjną dla pacjenta.

Fiolka zawiera 250 mg, 500 mg, 1 g, lub 2 g ceftazydymu.

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.

Wielkość fiołki		Objętość rozpuszczalnika do dodania (ml)	Przybliżone stężenie ceftazydymu (mg/ml)
250 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
250 mg	wstrzyknięcie domięśniowe	1,0 ml	210
	wstrzyknięcie dożylnie	2,5 ml	90

500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
500 mg	wstrzyknięcie domięśniowe	1,5 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie	5 ml	90
1 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
1 g	wstrzyknięcie domięśniowe	3 ml	260
	wstrzyknięcie dożylnie	10 ml	90
	infuzja dożylna	50 ml*	20
2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji			
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% chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.

Roztwór 500 mg ceftazydymu w 1,5 ml wody do wstrzykiwań można dodać do roztworu metronidazolu (500 mg w 100 ml) i oba produkty zachowują swoją aktywność.

250 mg, 500 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Sporządzanie roztworu do szybkiego wstrzyknięcia

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

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

1 g, 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji:

Sporządzanie roztworu do infuzji dożylnych z ceftazydymu 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 wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiołki 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 fiołki.
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 fiołki przed całkowitym rozpuszczeniem leku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biotum 250 mg: 4017

Biotum 500 mg: R/3609

Biotum 1 g: R/0592

Biotum 2 g: 9996

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

Biotum, 250 mg: 19.02.1999, 20.04.2004, 25.04.2005, 28.04.2008

Biotum, 500 mg: 07.06.1995, 13.06.2000, 23.05.2005, 14.06.2006, 28.04.2008

Biotum, 1 g: 31.05.1991, 18.03.1999, 22.04.2004, 28.04.2005, 28.04.2008

Biotum, 2 g: 11.09.2003, 05.01.2005, 28.04.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTRYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.06.2012 r.

Charakterystyka zgodna z decyzją Prezesa URPLW MiPB nr UR/ZD/2964/12, UR/ZD/2965/12, UR/ZD/2966/12, UR/ZD/2963/12 z dnia 13.06.2012 r.

Kierownik Działu Rejestracji w UE
w procedurach narodowych
POLPHARMA S.A.
Maciej Mirakowski