

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zefadym, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 2,328 g ceftazydymu pięciowodnego, co odpowiada 2 g ceftazydymu (*Ceftazidimum*).

Substancja pomocnicza: 2 g proszku zawieraj węglan sodu bezwodny w ilości odpowiadającej 101 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Krystaliczny proszek koloru białego do kremowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zefadym 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 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.

W celu właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne.

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	1-2 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	1-2 g co 8 lub 12 godzin
Okoloperacyjna 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*	Wysycająca dawka 2 g, a następnie ciągła infuzja 4 do 6 g w ciągu każdych 24 godzin ¹
Zakażenia kości i stawów	
Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne	
Zapalenie otrzewnej związane z dializą u pacjentów poddawanych CAPD	

¹U 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.

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

W związku ze zmniejszonym klirensom 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 2. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu w niewydolności nerek – krótkotrwała infuzja

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Klirens kreatyniny (ml/min)	Przybliżone stężenie kreatyniny w surowicy $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Zalecana dawka jednorazowa ceftazydymu (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.

Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Tabela 3. Zalecane dawki podtrzymujące ceftazydymu 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.

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 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 wysokoprzepływowej hemofiltracji w oddziałach intensywnej terapii: 1 g na dobę w dawce jednorazowej lub w dawkach podzielonych. U pacjentów poddawanych niskoprzepływowej hemofiltracji dawkowanie jest takie, jak zalecane w zaburzeniach czynności nerek.

U pacjentów poddawanych żylna-żylniej hemofiltracji i żylna-żylniej hemodializie należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zalecane dawki w ciągłej żylna-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
¹ Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.				

Tabela 5. Zalecane dawki podczas ciągłej żylna-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
¹ Dawkę podtrzymującą należy podawać co 12 godzin.						

Sposób podawania

Zefadym, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać dożylnie w infuzji, trwającej 20 do 30 minut.

Ta postać leku nie jest odpowiednia do stosowania u dzieci.

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

Patrz punkt 6.2 i 6.6 w celu uzyskania informacji na temat niezgodności farmaceutycznych oraz przygotowania leku do podania dożylnego lub domięśniowego.

4.3. Przeciwwskazania

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

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

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 ze stosowaniem antybiotyku 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.

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 produktu leczniczego Zefadym:

Zefadym, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera bezwodny węglan sodu w ilości odpowiadającej 101 mg (4,39 mmola) sodu.

Zawartość sodu w produkcie leczniczym należy brać pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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 pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Zefadym 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 i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi są eozynofilia, trombocytoza, 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 układów i 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 Parestezje
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył podczas stosowania dożylnego			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Biegunka	Biegunka związana z lekiem przeciwbakteryjnym i zapalenie jelita grubego ² (patrz punkt 4.4) Ból brzucha Nudności Wymioty		Zaburzenia smaku

<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	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-rozpływna 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 zakażeniem *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 DD 02

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 dla 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 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 u bakterii Gram-ujemnych;
- pompy usuwające lek z komórki bakteryjnej.

Wartości graniczne

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) przyjął następujące wartości graniczne MIC (minimalne stężenie hamujące).

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</i> spp. (inne) <i>Providencia</i> spp.
<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</i> spp. (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <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</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Drobnoustroje o oporności wrodzonej</u>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus</i> spp., w tym <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> spp.
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium 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 ceftazydymu szybko osiąga on 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 osiągnęte są stężenia od 4 do 20 mg/l lub więcej.

Metabolizm

Ceftazydym nie jest metabolizowany.

Wydalenie

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

Węglan sodu bezwodny.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Ceftazydym w roztworach wodorowęglanu sodu wykazuje mniejszą stabilność niż w innych płynach do podawania dożylnego. Nie zaleca się wodorowęglanu sodu jako rozpuszczalnika.

Nie należy mieszać ceftazydymu z aminoglikozydami w tym samym zestawie do wlewów lub strzykawce, z powodu ryzyka wytrącenia się osadu.

Obserwowano strącanie się osadu, kiedy do roztworu ceftazydymu dodawano wankomycynę. Zaleca się przepłukanie zestawów do wlewów dożylnych pomiędzy podawaniem obu antybiotyków.

6.3. Okres ważności

Przed otwarciem

2 lata

Produkt po rozpuszczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po rozpuszczeniu produkt należy niezwłocznie zużyć. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego wcześniej preparatu, którego zwykle nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczanie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed otwarciem

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu po rozpuszczeniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (patrz punkt 6.3).

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 100 ml ze szkła typu I, zamknięte szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i kolorowym kapslem typu „flipp-off”.

Wielkości opakowań:

1 fiolka × 2 g

5 fiolek × 2 g

10 fiolek × 2 g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użytku. Zniszczyć niezużyty roztwór.

Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

Rozpuszczanie należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Roztwór należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i odbarwień. Roztwór można zastosować tylko wtedy, jeśli jest klarowny i nie zawiera cząstek stałych.

Instrukcja przygotowania roztworu do infuzji

W poniższej tabeli przedstawiono objętości rozpuszczalnika, jakie należy dodać w celu przygotowania roztworu do infuzji i orientacyjne stężenia roztworów:

Ceftazydym	Rozpuszczalnik do infuzji	
	Objętość dodawanego rozpuszczalnika	Przybliżone stężenie [mg/ml]
2 g	50,0 ml*	40

* Uwaga: rozpuszczalnik należy dodawać w 2 etapach (patrz „Instrukcja przygotowania” poniżej)

Rozpuszczalniki zgodne

Zefadym, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji 40 mg/ml, jest zgodny z następującymi rozpuszczalnikami:

50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań

100 mg/ml (10%) roztwór glukozy do wstrzykiwań

Roztwór z mleczanem sodu do wstrzykiwań (roztwór Hartmanna)

6% roztwór dekstranu 70 do wstrzykiwań w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań.

Przygotowany roztwór powinien mieć barwę od jasnożółtej do bursztynowej i być klarowny.

We wszystkich dostarczanych wielkościach fiolek występuje podciśnienie. W czasie rozpuszczania proszku uwalnia się dwutlenek węgla, co powoduje podwyższenie ciśnienia. W celu ułatwienia przygotowania produktu do użytku, zaleca się zastosowanie opisanego poniżej sposobu rozpuszczania.

Instrukcja przygotowania

Fiolki zawierające 2 g, do podawania w postaci infuzji

1. Dodać 10 ml rozpuszczalnika i potrząsać aż do rozpuszczenia.
2. Podczas rozpuszczania się antybiotyku uwalnia się dwutlenek węgla, generując ciśnienie w fiołce. W ciągu 1 do 2 minut uzyskuje się klarowny roztwór.
3. Umieścić igłę odpowietrzającą, aby obniżyć ciśnienie przed dodaniem rozpuszczalnika do fiołki. Dodać rozpuszczalnik i potem usunąć igłę odpowietrzającą.
4. Zwiększone ciśnienie, które może wystąpić w fiołce, zwłaszcza podczas przechowywania, należy zlikwidować przed podaniem pacjentowi.

UWAGA: w celu utrzymania jałowości produktu, ważne jest, aby przed całkowitym rozpuszczeniem proszku *nie umieszczać* w korku igły odprowadzającej nadmierne ciśnienie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður, Islandia

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

15727

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

02.07.2009

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

16.12.2011