

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
 18.05.2022 № 224
 Реєстраційне посвідчення
 № UA/19406/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
 для медичного застосування препарату

БІОТУМ
(BIOTUM)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 1 г цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату);
допоміжна речовина: натрію карбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору порошок.

Фармакотерапевтична група.

Антибіотики загального застосування, цефалоспорины третього покоління.
 Код АТХ J01D D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтазидим – це бактерицидний цефалоспориновий антибіотик, механізм дії якого пов'язаний з порушенням синтезу стінок бактеріальної клітини.

Набута резистентність до антибіотика відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом, а для окремих штамів може відрізнятися суттєво. Бажано використовувати місцеві (локальні) дані щодо чутливості до антибіотика та дані про розповсюдження мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази з розширеним спектром дії, особливо при лікуванні тяжких інфекцій.

Чутливі мікроорганізми

Грамположитивні аероби: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*.

Грамнегативні аероби: *Citrobacter koseri*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Pasteurella multocida*

Штами з можливою набутою резистентністю

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*.

Грамположитивні аероби: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Viridans group streptococcus*.

Грамположитивні анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Грамнегативні анаероби: *Fusobacterium spp.*

Нечутливі мікроорганізми

Грамположитивні аероби: *Enterococcus spp.*, включаючи *E. faecalis* та *E. faecium*, *Listeria spp.*

Грамположитивні анаероби: *Clostridium difficile*.

Грамнегативні анаероби: *Bacteroides spp.*, включаючи *B. fragilis*.

Інші: *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*



Фармакокінетика.

У пацієнтів після внутрішньом'язової ін'єкції 500 мг та 1 г швидко досягаються середні пікові концентрації 18 і 37 мг/л відповідно. Через 5 хвилин після внутрішньовенного болюсного введення 500 мг, 1 г або 2 г у сироватці крові досягаються концентрації у середньому 46, 87 або 170 мг/л відповідно. Терапевтично ефективні концентрації залишаються у сироватці крові навіть через 8–12 годин після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Концентрація цефтазидиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається у таких тканинах і середовищах, як кістки, серце, жовч, мокротиння, внутрішньоочна, синовіальна, плевральна та перитонеальна рідини. Цефтазидим швидко проникає крізь плаценту та у грудне молоко. Препарат погано проникає крізь неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, при відсутності запалення концентрація препарату у ЦНС невелика. Однак при запаленні мозкових оболонок концентрація цефтазидиму у ЦНС становить 4–20 мг/л і вище, що відповідає рівню його терапевтичної концентрації. Цефтазидим не метаболізується в організмі. Після парентерального введення досягається висока та стійка концентрація цефтазидиму у сироватці крові. Період напіввиведення становить приблизно 2 години. Препарат виводиться у незмінену стані, в активній формі із сечею шляхом гломерулярної фільтрації; приблизно 80-90 % дози виводиться із сечею протягом 24 годин. У пацієнтів із порушенням функції нирок елімінація цефтазидиму знижується, тому дозу слід зменшувати. Менше 1 % препарату виводиться з жовчю, що значно обмежує кількість препарату, яка потрапляє у кишечник.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування наведених нижче інфекцій у дорослих та дітей, включаючи новонароджених:

- внутрішньолікарняна пневмонія;
- інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз;
- бактеріальний менингіт;
- хронічний середній отит;
- зловиясний зовнішній отит;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин;
- ускладнені інфекції черевної порожнини;
- інфекції кісток і суглобів;
- перитоніт, пов'язаний із проведенням діалізу у хворих, які знаходяться на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі.

Лікування бактеріємії, що виникає в пацієнтів у результаті будь-якої з наведених вище інфекцій. Цефтазидим можна застосовувати для лікування хворих із нейтропенією та гарячкою, що виникає у результаті бактеріальної інфекції.

Цефтазидим можна застосовувати для профілактики інфекцій сечовивідних шляхів при операціях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

При призначенні цефтазидиму слід враховувати його антибактеріальний спектр, скерований головним чином проти грамнегативних аеробів (див. розділи «Фармакологічні властивості» «Особливості застосування»).

Цефтазидим слід застосовувати з іншими антибактеріальними засобами, якщо очікується, що ряд мікроорганізмів, що спричинили інфекцію, не підпадають під спектр дії цефтазидиму.

Призначати препарат слід згідно з існуючими офіційними рекомендаціями щодо призначення антибактеріальних засобів.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до цефтазидиму або до інших компонентів препарату.
Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.



Наявність в анамнезі тяжкої гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися тільки з пробенецидом і фуросемідом.

Застосування високих доз цефтазидиму у пацієнтів, які отримують одночасно нефротоксичні лікарські препарати, може потенціювати їх згубну дію на функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Хлорамфенікол *in vitro* є антагоністом цефтазидиму та інших цефалоспоринів. Клінічне значення цього явища не вивчено, але у випадку поєднаного застосування хлорамфеніколу і цефтазидиму слід враховувати можливість антагоністичної дії.

Особливості застосування.

Які і при застосуванні будь-яких інших бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про виникнення серйозних та іноді летальних реакцій гіперчутливості. У випадку виникнення важкої реакції гіперчутливості слід негайно припинити застосування цефтазидиму і розпочати відповідне лікування цього стану.

Перед початком лікування слід зібрати детальний анамнез щодо гіперчутливості до цефтазидиму, до інших цефалоспоринів або до інших бета-лактамних препаратів. Рекомендується бути особливо обережним при введенні цефтазидиму пацієнтам, у яких відзначені алергічні реакції на інші бета-лактамні препарати.

Цефтазидим має обмежений спектр антибактеріальної дії. Він не придатний для застосування у якості монотерапії для лікування деяких типів інфекцій, якщо тільки патогена вже встановлено і відомо, що він сприйнятливий, або з високою імовірністю можна передбачити, що для лікування найбільш можливого (-их) патогена (-ів) підходить цефтазидим. Це застосовується, зокрема, коли розглядається питання про лікування пацієнтів з бактеріємією, при лікуванні бактеріального менингіту, інфекцій шкіри і м'яких тканин та інфекцій кісток і суглобів. Цефтазидим може гідролізуватися під дією деяких бета-лактамаз розширеного спектра (ESBL). При виборі цефтазидиму для лікування слід враховувати дані про частоту розповсюдження мікроорганізмів, які продукують ESBL.

Майже для всіх антибіотиків, включаючи цефтазидим, повідомлялося про виникнення антибіотик-асоційованого коліту і псевдомембранозного коліту. У зв'язку з цим важливо розглядати можливість такого діагнозу у пацієнтів, які скаржаться на діарею під час або після застосування цефтазидиму (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглядати можливість припинення лікування цефтазидимом і проведення специфічного лікування, направлено на *Clostridium difficile*. Не слід призначати протидіарейні засоби.

Супутня терапія цефалоспоринами у високих дозах і нефротоксичними лікарськими засобами, такими як аміноглікозиди або сильні діуретики (наприклад, фуросемід), може негативно впливати на функцію нирок.

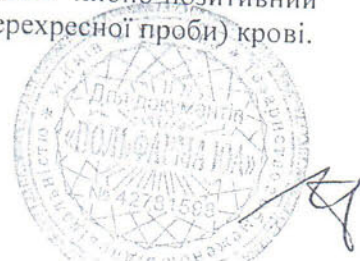
Цефтазидим виводиться нирками, тому слід зменшувати відповідно до ступеня ураження нирок. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, коли доза не була відповідно зменшена.

Тривалий прийом може призвести до надмірного підвищення кількості резистентних мікроорганізмів (наприклад, *Candida*, *Enterococcus spp.*), у цьому випадку може бути необхідним припинення лікування і проведення відповідних заходів. Суттєвим є проведення оцінки клінічного стану пацієнта.

Цефтазидим може не впливати на результати ферментативних тестів, на виявлення цукру у сечі, але можуть з'явитися невеликі зміни (хибно-позитивні) результатів дослідження при застосування методів, заснованих на відновленні міді (Бенедикта, Феллінга, Клінітест).

Цефтазидим не впливає на лужно-пікратний метод виявлення креатинину.

Приблизно у 5 % пацієнтів яких лікували цефтазидимом, спостерігався хибно-позитивний результат тесту Кумбса, може порушити результат аналізу на сумісність (перехресної проби) крові.



Біотум 1 г, містить 54 мг натрію в одному флаконі, це слід враховувати при застосуванні лікарського препарату пацієнтам, які контролюють вміст натрію у дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування цефтазидиму вагітним жінкам обмежені. Біотум слід призначати вагітним жінкам, якщо перевага від його використання переважає ризик.

Грудне годування

Цефтазидим у невеликих кількостях проникає у грудне молоко, тому його слід з обережністю призначати матерям, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не проводилися дослідження, які стосуються впливу на здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми. Однак можуть спостерігатися небажані ефекти (наприклад, запаморочення), що може впливати на здатність до керування автотранспортом і роботу з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

<i>Інтермітуюче введення</i>	
Інфекція	Доза, що вводиться
інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз	100–150 мг/кг маси тіла/добу кожні 8 годин, максимально до 9 г на добу ¹
фебрильна нейтропенія	2 г кожні 8 годин
внутрішньолікарняна пневмонія	
бактеріальний менінгіт	
бактеріємія*	
інфекції кісток і суглобів	1–2 г кожні 8 годин
ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
перитоніт, пов'язаний із безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	1–2 г кожні 8 або 12 годин
ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	1 г під час індукції в анестезію та друга доза у момент видалення катетера
профілактика інфекцій сечовивідних шляхів при операціях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція)	
хронічний середній отит	1–2 г кожні 8 годин
злоскісний зовнішній отит	
<i>Постійна інфузія</i>	
Інфекція	Доза, що вводиться
фебрильна нейтропенія	Вводиться навантажувальна доза 2 г з наступним постійним інфузійним введенням від 4 до 6 г кожні 24 години ¹
внутрішньолікарняна пневмонія	
інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз	
бактеріальний менінгіт	
бактеріємія*	



інфекції кісток і суглобів	
ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
перитоніт, пов'язаний із безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	
¹ У дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок застосування 9 г на добу не призводило до побічних реакцій.	
*Якщо це асоціюється або є підозра на асоціювання з інфекціями, наведеними у розділі «Показання».	

Таблиця 2.
Діти < 40 кг

Немовлята й діти віком > 2 місяців та масою тіла < 40 кг	Інфекція	Звичайна доза
<i>Інтермітуюче введення</i>		
	ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	100–150 мг/кг маси тіла на добу у 3 прийоми, максимально 6 г на добу
	хронічний середній отит	
	злюкисний зовнішній отит	
	нейтропенія у дітей	150 мг/кг маси тіла на добу у 3 прийоми, максимально 6 г на добу
	інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз	
	бактеріальний менінгіт	
	бактеріємія*	
	інфекції кісток і суглобів	100–150 мг/кг маси тіла на добу у 3 прийоми, максимально 6 г на добу
	ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
	ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
	перитоніт, пов'язаний із безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	
<i>Постійна інфузія</i>		
	фебрильна нейтропенія	Вводиться навантажувальна доза 60–100 мг/кг маси тіла з наступним постійним інфузійним введенням 100–200 мг/кг маси тіла на добу, максимально до 6 г на добу
	внутрішньолікарняна пневмонія	
	інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз	
	бактеріальний менінгіт	
	бактеріємія*	
	інфекції кісток і суглобів	
	ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
	ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
перитоніт, пов'язаний із безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом		



Немовлята та діти віком ≤ 2 місяці	Інфекція	Звичайна доза
<i>Інтермітujące введення</i>		
	Більшість інфекцій	25–60 мг/кг маси тіла/добу у 2 прийоми ¹
¹ У немовлят та дітей віком ≤ 2 місяців період напіввиведення із сироватки крові може бути у 2–3 рази більший, ніж у дорослих		

*Якщо це асоціюється або є підозра на асоціювання з інфекціями, наведеними у розділі «Показання».

Діти

Безпека та ефективність застосування цефтазидиму шляхом постійної внутрішньовенної інфузії для немовлят та дітей віком ≤ 2 місяців не встановлені.

Пацієнти літнього віку

Враховуючи зниження кліренсу цефтазидиму, для хворих літнього віку, які мають гострі інфекції, добова доза зазвичай не повинна перевищувати 3 г, особливо для пацієнтів віком від 80 років.

Печінкова недостатність

Необхідності у зміні дозування для хворих із легкою та помірною печінковою недостатністю немає. Клінічних досліджень за участю хворих із тяжкою печінковою недостатністю не проводилося. Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування.

Ниркова недостатність

Цефтазидим виводиться нирками у незміненому стані. Тому пацієнтам із порушеннями функції нирок дозу слід зменшити. Початкова навантажувальна доза повинна становити 1 г. Визначення підтримуючої дози повинно базуватися на кліренсі креатиніну.

Рекомендовані підтримуючі дози цефтазидиму при нирковій недостатності – інтермітujące введення

Таблиця 3

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг маси тіла

Кліренс креатиніну, мл/хв	Приблизний рівень креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Рекомендована одноразова доза цефтазидиму, г	Частота дозування, години
50–31	150–200 (1,7–2,3)	1	12
30–16	200–350 (2,3–4)	1	24
15–6	350–500 (4–5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Пацієнтам із тяжкими інфекціями одноразову дозу можна збільшити на 50 % або відповідно збільшити частоту введення. Таким пацієнтам рекомендується контролювати рівень цефтазидиму в сироватці крові.

У дітей кліренс креатиніну слід відкоригувати відповідно до площі поверхні тіла або до маси тіла.

Таблиця 4



Діти з масою тіла < 40 кг

Кліренс креатиніну, мл/хв**	Приблизний рівень креатиніну* в сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Рекомендована індивідуальна доза, мг/кг маси тіла	Частота дозування, години
50–31	150–200 (1,7–2,3)	25	12
30–16	200–350 (2,3–4)	25	24
15–6	350–500 (4–5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48

* Рівень креатиніну в сироватці крові, який розраховано відповідно до рекомендацій, і який може точно не відповідати рівню зменшення функції нирок у всіх пацієнтів із нирковою недостатністю.

** Кліренс креатиніну, вирахований на основі площі поверхні тіла, або визначений.

Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування препарату.

Рекомендовані підтримуючі дози цефтазидиму при нирковій недостатності – постійна інфузія

Таблиця 5

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Кліренс креатиніну, мл/хв	Приблизний рівень креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Частота дозування, години
50–31	150–200 (1,7–2,3)	Вводиться навантажувальна доза 2 г з наступним постійним інфузійним введенням від 1 до 3 г кожні 24 години
30–16	200–350 (2,3–4)	Вводиться навантажувальна доза 2 г з наступним постійним інфузійним введенням 1 г кожні 24 години
≤ 15	> 350 (>4)	Не досліджувалося

Вибір дози слід проводити з обережністю. Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування.

Діти з масою тіла < 40 кг

Безпека та ефективність застосування цефтазидиму шляхом постійної внутрішньовенної інфузії дітям, маса тіла яких < 40 кг, із порушенням функції нирок не встановлені. Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування препарату. Якщо дітям із порушенням функції нирок необхідно застосовувати препарат шляхом постійної внутрішньовенної інфузії, слід скорегувати кліренс креатиніну відповідно до площі поверхні тіла дитини або маси тіла.

Гемодіаліз

Період напіввиведення цефтазидиму із сироватки крові під час гемодіалізу становить від 3 до 5 годин.

Після кожного сеансу гемодіалізу слід вводити підтримуючу дозу цефтазидиму, що рекомендується у таблицях 6–7, наведених нижче.

Перитонеальний діаліз



Цефтазидим можна застосовувати при перитонеальному діалізі у звичайному режимі та при тривалому амбулаторному перитонеальному діалізі.

Крім внутрішньовенного застосування, цефтазидим можна включати до діалізної рідини (зазвичай від 125 до 250 мг на 2 л діалізного розчину).

Для пацієнтів із нирковою недостатністю, яким проводиться тривалий артеріовенозний гемодіаліз або високопоточна гемофільтрація у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендована доза становить 1 г на добу у вигляді одноразової дози або за кілька прийомів. Для низькопоточної гемофільтрації слід застосовувати дози як при порушенні функції нирок.

Пацієнтам, яким проводиться веновенозна гемофільтрація та веновенозний гемодіаліз, рекомендації з дозування наведені у таблицях 6–7.

Таблиця 6

Рекомендації з дозування цефтазидиму пацієнтам, яким проводиться тривала веновенозна гемофільтрація

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримуюча доза (мг) залежно від швидкості ультрафільтрації (мл/хв) ^a			
	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

^aПідтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Таблиця 7

Рекомендації з дозування цефтазидиму пацієнтам, яким проводиться тривалий веновенозний гемодіаліз

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримуюча доза (мг) для діалізату при швидкості потоку (мл/хв) ^a					
	1 л/год			2 л/год		
	Швидкість ультрафільтрації (л/год)			Швидкість ультрафільтрації (л/год)		
	0,5	1	2	0,5	1	2
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

^aПідтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Спосіб застосування

Біотум слід вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції або інфузії або глибоко у м'яз. Місця, рекомендовані для внутрішньовенного введення: верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза або латеральна сторона стегна. Розчин Біотум можна вводити безпосередньо у вену або систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує розчини парентерально.

Стандартним рекомендованим способом введення є внутрішньовенні періодичні ін'єкції або внутрішньовенна безперервна інфузія. Внутрішньом'язовий шлях введення слід розглядати тільки тоді, коли внутрішньовенне введення неможливе або менш придатне для пацієнта.

Доза залежить від важкості, сприйнятливості, локалізації і типу інфекції, а також віку і функції нирок пацієнта.



Інструкція щодо підготовки лікарського продукту до застосування і видалення його залишків.
Тиск у флаконах різної величини препарату Біотум менший, ніж атмосферний тиск. При розчиненні порошку тиск збільшується у результаті утворення вуглекислого газу. Слід знехтувати прояву малих пухирців вуглекислого газу, які знаходяться у приготовленому розчині.

Інструкція, яка стосується приготування лікарського препарату до застосування

Слід ознайомитися з таблицею, яка вказує на отриману концентрацію при додаванні певних об'ємів, коли необхідні часткові дози.

Доза, що вводиться		Необхідна кількість розчинника (мл)	Приблизна концентрація (мг/мл)
1 г	Внутрішньовенна ін'єкція	3	260
	Внутрішньом'язова ін'єкція	10	90
	Внутрішньовенна інфузія	50*	20

* Додавати слід двоетапним способом.

Колір розчину варіює від світло-жовтого до бурштинового, залежно від концентрації, виду та умов зберігання розчинника. Якщо виконані рекомендації, зміна кольору розчину не має згубного впливу на ефективність препарату. Для приготування розчинів для внутрішньовенних інфузій з концентрацією цефтазидиму від 1 мг/мл до 40 мг/мл застосовувати:

- 9 мг/мл (0,9 %), розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- М/6 розчин натрію лактату для ін'єкцій;
- складний розчин натрію лактату для ін'єкцій (розчин Хартмана);
- 5 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 0,225 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для ін'єкцій;
- 0,45 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для ін'єкцій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду з 5 % розчином глюкози для ін'єкцій;
- 0,18 % розчин натрію хлориду з 4 % розчином глюкози для ін'єкцій;
- 10 % розчин глюкози для ін'єкцій;
- 10 % розчин декстрину 40 у 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій;
- 10 % розчин декстрину 40 у 5 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій;
- 6 % розчин декстрину 70 у 0,9 % розчині натрію хлориду;
- 6 % розчин декстрину 70 у 5 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій.

Цефтазидим у концентраціях у межах 0,05 мг і 0,25 мг/мл відповідає розчину для перитонеального діалізу (лактатному).

Цефтазидим для внутрішньом'язового введення ін'єкцій можна розчиняти у 0,5 % або 1 % лідокаїну гідрохлориду. У цьому випадку необхідно врахувати інформацію з безпеки лідокаїну.

Приготування розчину для внутрішньом'язової або внутрішньовенної болюсної ін'єкції:

1. слід пробити голкою пробку і ввести у флакон певний об'єм розчинника. Понижений тиск у флаконі полегшує введення розчинника. Вивільнити голку зі шприцем з флакона;
2. вміст струшувати до розчинення: виділяється вуглекислий газ і протягом 1-2 хвилин утворюється прозорий розчин;
3. повернути флакон догори дном. При повністю введеному поршні шприца вставити голку у флакон. Набрати весь розчин у шприц, при цьому голка весь час повинна бути в розчині. На маленькі бульбашки вуглекислого газу можна не зважати.

Розчин можна вводити безпосередньо у вену або систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує розчини парентерально. Цефтазидим сумісний з відомими внутрішньовенними розчинами.



Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій цефтазидиму у стандартному флаконі (установка на зразок mini-bag або бюретка).

Приготувати, використовуючи 50 мл (для флаконів 1 г) розчинника, який додається у два етапи, як це описано нижче:

1. пробити голкою пробку і ввести 10 мл розчинника у флакон 1 г;
2. вийняти голку шприца та струшувати флакон до отримання прозорого розчину;
3. не вводити іншу голку для видалення повітря, поки порошок не розчиниться. Потім ввести іншу голку у пробку для зменшення тиску у флаконі;
4. зібрати розчин у контейнері (система mini bag або burette), отримуючи об'єм не менш ніж 50 мл і вводити через внутрішньовенну інфузію протягом 15-30 хвилин.

Примітка. З метою збереження стерильності препарату не слід вводити іншу голку у пробку флакона для видалення повітря до моменту повного розчинення препарату. Невикористаний препарат або його залишки слід видалити відповідно до місцевих правил.

Діти.

Препарат можна застосовувати для лікування дітей, включаючи новонароджених. Безпека та ефективність застосування Біотуму у вигляді безперервної інфузії для дітей не встановлені. Кліренс креатиніну у дітей слід скоригувати відповідно до маси тіла.

Передозування.

Передозування препаратом може призвести до неврологічних ускладнень, включаючи енцефалопатію, судоми і кому.

Симптоми передозування можуть проявитися, коли дозування препарату не зменшено відповідним чином у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування»).

Концентрацію цефтазидиму у сироватці крові можна зменшити у процесі гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Інфекції і паразитарні інвазії: кандидоз (включаючи вагініт та афтозний стоматит).

Порушення з боку системи кровотворення і лімфатичної системи: еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфоцитом.

Порушення з боку імунної системи: анафілаксія (включаючи бронхоспазм та (або) артеріальна гіпотензія див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку нервової системи: головна біль, запаморочення, неврологічні розлади, парестезія.

Порушення судин: флебіт або тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: діарея (див. розділ «Особливості застосування»), біль у животі, нудота, блювання, порушення смаку.

Порушення з боку печінки і жовчних шляхів: підвищення активності одного або більше печінкових ферментів, жовтяниця.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: макулопапульозний висип або кропив'янка, свербіж, епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, ангіоневротичний набряк.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: транзиторне підвищення рівня креатиніну та (або) сечовини, азоту сечовини у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

Загальні порушення і реакції у місці введення: біль та (або) почервоніння у місці ін'єкції після внутрішньом'язового введення, лихоманка.

Діагностичні дослідження: позитивний тест Кумбса.



Повідомлялося також про випадки виникнення тремору, судом, міоклонії, енцефалопатії або коми у пацієнтів з нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно знижена.

Несумісність.

Цефтазидим несумісний у розчинах з ванкомицином (випадає осад), а також з аміноглікозидами. Не слід змішувати цефтазидим з аміноглікозидами або ванкомицином в одному шприці або інфузійній системі.

Цефтазидим нестабільний у розчині натрію гідрокарбонату, тому його не слід використовувати у якості розчинника.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Захищати від світла.

Готовий розчин зберігати протягом 24 годин у холодильнику при температурі 2-8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Порошок у флаконах. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А. / Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.

Місцезнаходження.

Виробнича дільниця у Духниці, вул. Ожаровська 28/30, 05-850 Ожаров Мазовецький, Польща /
Production plant in Duchnice, 28/30 Ozarowska Str., 05-850 Ozarow Mazowiecki, Poland.
Вул. Пельплинська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща / 19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard
Gdanski, Poland.

Дата останнього перегляду.

Зробити узгоджено
03.05.2022

Циганченко В.П.



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Biotum, 1 g, powder for solution for injection or infusion
Biotum, 2 g, powder for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 1 or 2 g of ceftazidime (*Ceftazidimum*) as pentahydrate buffered with sodium carbonate respectively.

Excipient with known effect: sodium.

Biotum, 1 g: Each vial contains 60 mg of sodium.

Biotum, 2 g: Each vial contains 120 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion

White or off-white, crystalline powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Biotum is indicated for the treatment of the infections listed below in adults and children including neonates (from birth).

- Hospital-acquired pneumonia.
- Lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis.
- Bacterial meningitis.
- Chronic suppurative otitis media.
- Malignant otitis externa.
- Complicated urinary tract infections.
- Complicated skin and soft tissue infections.
- Complicated intra-abdominal infections.
- Bone and joint infections.
- Peritonitis associated with dialysis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Ceftazidime may be used in the treatment of neutropenic patients with fever that is suspected to be due to a bacterial infection.

Ceftazidime may be used in the peri-operative prophylaxis of urinary tract infections for patients undergoing trans-urethral resection of the prostate (TURP).



The selection of ceftazidime should take into account its antibacterial spectrum, which is mainly restricted to aerobic Gram negative bacteria (see sections 4.4 and 5.1).

Ceftazidime should be co-administered with other antibacterial agents whenever the possible range of causative bacteria would not fall within its spectrum of activity.

Consideration should be given to official guidelines on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Table 1. Adults and children with body weight ≥ 40 kg

<i>Intermittent administration</i>	
Infection	Dose to be administered
Lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis	100 mg/kg/day to 150 mg/kg/day every 8 hours, maximum 9 g per day ¹
Febrile neutropenia	2 g every 8 hours
Hospital-acquired pneumonia	
Bacterial meningitis	
Bacteremia*	
Bone and joint infections	1 g to 2 g every 8 hours
Complicated skin and soft tissue infections	
Complicated intra-abdominal infections	
Peritonitis associated with dialysis in patients on CAPD	
Complicated urinary tract infections	1 g to 2 g every 8 or 12 hours
Peri-operative prophylaxis of urinary tract infections for patients undergoing trans-urethral resection of the prostate (TURP)	1 g at induction of anaesthesia, and a second dose at catheter removal
Chronic suppurative otitis media	1 g to 2 g every 8 hours
Malignant otitis externa	
<i>Continuous</i>	
Infection	Dose to be administered
Febrile neutropenia	Loading dose of 2 g followed by a continuous infusion of 4 g to 6 g every 24 hours ¹
Hospital-acquired pneumonia	
Lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis	
Bacterial meningitis	
Bacteremia*	
Bone and joint infections	
Complicated skin and soft tissue infections	
Complicated intra-abdominal infections	
Peritonitis associated with dialysis in patients on CAPD	

¹ In adults with normal renal function 9 g/day has been used without adverse effects.

* When associated with, or suspected to be associated with, any of the infections listed in section 4.1.



Table 2. Children with body weight <40 kg

Infants and toddlers aged >2 months and	Infection	Usual dose
<i>Intermittent</i>		
	Complicated urinary tract infections	100 mg/kg body weight/day to 150 mg/kg body weight/day in three divided doses, maximum 6 g/day
	Chronic suppurative otitis media	
	Malignant otitis externa	
	Neutropenic children	150 mg/kg body weight/day in three divided doses, maximum 6 g/day
	Lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis	
	Bacterial meningitis	
	Bacteremia*	
	Bone and joint infections	100 to 150 mg/kg body weight/day in three divided doses, maximum 6 g/day
	Complicated skin and soft tissue infections	
	Complicated intra-abdominal infections	
	Peritonitis associated with dialysis in patients on CAPD	
<i>Continuous</i>		
	Febrile neutropenia	Loading dose of 60–100 mg/kg body weight followed by a continuous infusion 100–200 mg/kg body weight/day, maximum 6 g/day
	Hospital-acquired pneumonia	
	Lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis	
	Bacterial meningitis	
	Bacteremia*	
	Bone and joint infections	
	Complicated skin and soft tissue infections	
	Complicated intra-abdominal infections	
	Peritonitis associated with dialysis in patients on CAPD	
Neonates and infants aged ≤ 2 months	Infection	Usual dose
<i>Intermittent</i>		
	Most infections	25 mg/kg body weight/day to 60 mg/kg body weight/day in two

¹ In neonates and infants aged 0 to 2 months, the serum half life of ceftazidime can be three to four times longer than that in adults.

* When associated with, or suspected to be associated with, any of the infections listed in section 4.1.



Children and adolescents

The safety and efficacy of the medicinal product Biotum administered as continuous infusion to neonates and infants aged ≤ 2 months has not been established.

Elderly patients

In view of age related reduced clearance of ceftazidime in elderly patients, the daily dose should not normally exceed 3 g in those over 80 years of age.

Liver function impairment

Available data do not indicate the need for dose adjustment in mild or moderate liver function impairment. There are no study data in patients with severe liver function impairment (see also section 5.2). Close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

Renal function impairment

Ceftazidime is excreted unchanged by the kidneys. Therefore, in patients with impaired renal function, the dosage should be reduced (see also section 4.4).

An initial loading dose of 1 g should be given. Maintenance doses should be based on creatinine clearance.

Table 3. Recommended maintenance doses of the medicinal product Biotum in renal impairment – intermittent infusion

Adults and children with body weight >40 kg

Creatinine clearance [ml/min]	Approx. serum creatinine concentration [$\mu\text{mol/l}$] (mg/dl)	Recommended unit dose of Biotum [g]	Interval between doses [hours]
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

In patients with renal impairment and severe infections the unit dose should be increased by 50% or the dosing frequency increased.

In children the creatinine clearance should be adjusted for body surface area or lean body mass.

Children with body weight <40 kg

Creatinine clearance [ml/min]**	Approx. serum creatinine concentration* [$\mu\text{mol/l}$] (mg/dl)	Recommended unit dose [mg/kg body weight]	Interval between doses [hours]
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



* The serum creatinine values are guideline values that may not indicate exactly the same degree of reduction for all patients with reduced renal function.
 ** Estimated based on body surface area, or measured.

Close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

Table 4. Recommended maintenance doses of the medicinal product Biotum in renal impairment intermittent infusion

Adults and children with body weight >40 kg

Creatinine clearance [ml/min]	Approx. serum creatinine concentration [μ mol/l] (mg/dl)	Frequency of dosing [hours]
50–31	150–200 (1.7–2.3)	Loading dose of 2 g followed by 1 g to 3 g / 24 hours
30–16	200–350 (2.3–4.0)	Loading dose of 2 g followed by 1 g / 24 hours
≤ 15	>350 (>4.0)	Not evaluated

Caution is advised in dose selection. Close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

Children with body weight <40 kg

The safety and effectiveness of the medicinal product Biotum administered as continuous infusion in renally impaired children with body weight <40 kg has not been established. Close clinical monitoring for safety and efficacy is advised.

If continuous infusion is used in children with renal impairment, the creatinine clearance should be adjusted for body surface area or lean body mass.

Haemodialysis

The serum half-life of ceftazidime during haemodialysis ranges from 3 to 5 hours.

Following each haemodialysis period, administration of a maintenance dose of ceftazidime according to Tables 5 and 6 is recommended.

Peritoneal dialysis

Ceftazidime may be used in peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

In addition to intravenous use, ceftazidime can be incorporated into the dialysis fluid (usually 125 mg to 250 mg for 2 litres of dialysis solution).

For patients with renal impairment on continuous arterio-venous haemodialysis or high-flux haemofiltration in intensive therapy units: 1 g daily either as a single dose or in divided doses. For low-flux haemofiltration, follow the dose recommended under renal function impairment.

For patients on veno-venous haemofiltration and veno-venous haemodialysis, follow the dosage recommendations provided in Tables 5 and 6 below.

Table 5. Continuous veno-venous haemofiltration dose guidelines



Residual renal function (creatinine clearance in ml/min)	Maintenance dose [mg] for an ultrafiltration rate [ml/min] of 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 Maintenance dose to be administered every 12 hours.

Table 6. Continuous veno-venous haemodialysis dose guidelines

Residual renal function (creatinine clearance in ml/min)	Maintenance dose (mg) for a dialysate in flow rate of ¹ :					
	1.0 litre / hour			2.0 litres / hour		
	Ultrafiltration rate [litres / hour]			Ultrafiltration rate [litres / hour]		
	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 Maintenance dose to be administered every 12 hours.

Method of administration

The dose depends on the severity, susceptibility, site and type of infection, and on the age and renal function of the patient.

Biotum should be administered by intravenous injection or infusion, or by deep intramuscular injection. Recommended intramuscular injection sites are the upper outer quadrant of the gluteus maximus or lateral part of the thigh. Biotum solutions may be given directly into the vein or introduced into the tubing of a giving set if the patient is receiving intravenous fluids.

The standard recommended route of administration is by single intravenous injection or intravenous continuous infusion. Intramuscular administration should only be considered when the intravenous route is not possible or less appropriate for the patient.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to ceftazidime, to any of the cephalosporin antibacterial agents or to any of the excipients listed in section 6.1.

History of severe hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction) to any other type of beta-lactam antibacterial agent (penicillins, monobactams and carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

As with all beta-lactam antibacterial agents, serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions have been reported. In case of severe hypersensitivity reactions, treatment with ceftazidime must be discontinued immediately and adequate emergency measures must be initiated.

Before beginning treatment, it should be established whether the patient has a history of hypersensitivity reactions to ceftazidime, to other cephalosporins or to any other type of beta-lactam agent. Caution should be used if ceftazidime is given to patients with a history of allergic reactions to other beta-lactam agents.



Ceftazidime has a limited spectrum of antibacterial activity. It is not suitable for use as a single agent for the treatment of some types of infections unless the pathogen is already documented and known to be susceptible or there is a very high suspicion that the most likely bacteria would be suitable for treatment with ceftazidime. This particularly applies when considering the treatment of patients with bacteremia and when treating bacterial meningitis, skin and soft tissue infections, and bone and joint infections. In addition, ceftazidime is susceptible to hydrolysis by several of the extended spectrum beta lactamases (ESBLs). Therefore information on the prevalence of ESBL producing organisms should be taken into account when selecting ceftazidime for treatment.

Antibacterial agent-associated colitis and pseudo-membranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents, including ceftazidime, and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of ceftazidime (see section 4.8). Discontinuation of therapy with ceftazidime and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Concurrent treatment with high doses of cephalosporins and nephrotoxic medicinal products such as aminoglycoside antibacterial agents or potent diuretics (e.g. furosemide) may adversely affect renal function.

Ceftazidime is eliminated via the kidneys, therefore the dose should be reduced according to the degree of renal impairment. Patients with renal impairment should be closely monitored for both safety and efficacy. Neurological symptoms have been reported when the dose has not been reduced in patients with renal impairment (see sections 4.2 and 4.8).

Prolonged use may result in the overgrowth of non-susceptible microorganisms (e.g. *Enterococci*, fungi) which may require interruption of treatment or other appropriate measures. Repeated evaluation of the patient's condition is essential.

Ceftazidime does not interfere with enzyme-based tests for glycosuria, but slight interference (false-positive) may occur with copper reduction methods (Benedict's, Fehling's, Clinitest).

Ceftazidime does not interfere in the alkaline picrate assay for creatinine.

The development of a false positive Coombs' test associated with the use of ceftazidime in about 5% of patients may interfere with the cross-matching of blood.

This medicinal product contains natrium.

Biotum, 1 g: each vial contains 60 mg of sodium per vial, equivalent to 3% of the WHO recommended maximum daily intake (RDI) of 2 g sodium for an adult.

Biotum, 2 g: each vial contains 120 mg of sodium per vial, equivalent to 6% of the WHO recommended maximum daily intake (RDI) of 2 g sodium for an adult.

Biotum contains 60 mg of sodium per 1 g of product, equivalent to 3% of the WHO recommended maximum daily intake (RDI) of 2 g sodium for an adult.

This should be considered for patients who are on a controlled sodium diet.

Boitum is given diluted with sodium-containing solutions (see section 6.6) and this should be considered in relation to the total sodium from all sources that will be administered to the patient.

For additional information on dilutant please see summary of product characteristics for each medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been conducted with probenecid and furosemide.

Concurrent use of high doses with nephrotoxic medicinal products may adversely affect renal function (see section 4.4).



Chloramphenicol is antagonistic *in vitro* with ceftazidime and other cephalosporins. The clinical relevance of this finding is unknown, but if concurrent administration of ceftazidime with chloramphenicol is proposed, the possibility of antagonism should be considered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amounts of data from the use of ceftazidime in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/fotal, perinatal and postnatal development (see section 5.3).

The medicinal product Biotum may be used during pregnancy only when the potential benefit outweighs the potential risk.

Breast+feeding

Ceftazidime is excreted in human milk in small quantities but at therapeutic doses of ceftazidime no effects on the breast-fed infant are anticipated. Ceftazidime can be used during breast-feeding.

Fertility

No data are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g. dizziness), which may influence the ability to drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The most common adverse reactions are eosinophilia, thrombocytosis, phlebitis or thrombophlebitis associated with intravenous administration, diarrhoea, transient increases in hepatic enzymes, maculopapular or urticarial rash, pain and/or inflammation following intramuscular injection and positive Coomb's test.

Data from sponsored and un-sponsored clinical trials have been used to determine the frequency of common and uncommon undesirable effects. The frequencies assigned to all other undesirable effects were mainly determined using post-marketing data, and refer to a reporting rate rather than a true frequency. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. The following convention has been used for the classification of frequency:

very common ($\geq 1/10$),

common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),

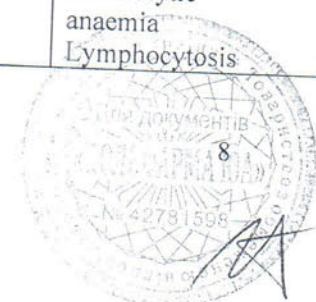
uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),

very rare ($< 1/10,000$),

unknown (cannot be estimated from the available data).

System and organ class	Common	Uncommon	Very rare	Unknown
Infections and infestations		Candidiasis (including vaginitis and oral thrush)		
Blood and lymphatic system disorders	Eosinophilia Thrombocytosis	Neutropenia Leucopenia Thrombocytopenia		Agranulocytosis Haemolytic anaemia Lymphocytosis



Immune system disorders				Anaphylaxis (including bronchospasm and/or hypotension) (see section 4.4)
Nervous system disorders		Headache Dizziness		Neurological sequelae* Paraesthesia
Vascular disorders	Phlebitis or thrombophlebitis with intravenous administration			
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Antibacterial agent-associated diarrhoea and colitis ² (see section 4.4) Abdominal pain Nausea Vomiting		Dysgeusia
Hepatobiliary disorders	Transient elevations in one or more hepatic enzymes ³			Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Maculopapular or urticarial rash	Pruritus		Toxic epidermal necrolysis Stevens-Johnson syndrome Erythema multiforme Angioedema DRESS ¹
Renal and urinary disorders		Transient elevations of blood urea, blood urea nitrogen and/or serum creatinine	Interstitial nephritis Acute renal impairment	
General disorders and administration site conditions	Pain and/or inflammation after intramuscular injection	Fever		
Investigations	Positive Coombs' test ⁴			

* There have been reports of neurological sequelae including tremor, myoclonia, convulsions, encephalopathy, and coma in patients with renal impairment in whom the dose of ceftazidime has not been appropriately reduced.

¹ DRESS cases were reported during administration of ceftazidime.

² Diarrhoea and colitis may be associated with *Clostridium difficile* and may present as pseudomembranous colitis.

³ ALT (SGPT), AST (SGOT), LHD, GGT, alkaline phosphatase.

⁴ A positive Coombs test develops in about 5% of patients and may interfere with blood cross matching.

⁵ There have been rare reports where DRESS has been associated with ceftazidime.



Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Pharmacovigilance Department of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Phone: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Internet site: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Adverse events may be also submitted to Manufacture Authorization Holder.

4.9 Overdose

Overdose can lead to neurological sequelae including encephalopathy, convulsion and coma.

Symptoms of overdose can occur if the dose is not reduced appropriately in patients with renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Serum levels of ceftazidime can be reduced by haemodialysis or peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, third-generation cephalosporins, ATC code: J01DD02

Mechanism of action

Ceftazidime inhibits bacterial cell wall synthesis following attachment to penicillin binding proteins (PBPs). This results in the interruption of cell wall (peptidoglycan) biosynthesis, which leads to bacterial cell lysis and death.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship

For cephalosporins, the most important pharmacokinetic-pharmacodynamic index correlating with *in vivo* efficacy has been shown to be the percentage of the dosing interval that the unbound concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) of ceftazidime for individual target bacteria species (i.e. %T>MIC).

Mechanism of resistance

Bacterial resistance to ceftazidime may be due to one or more of the following mechanisms:

- hydrolysis by beta-lactamases; ceftazidime may be efficiently hydrolysed by extended spectrum beta-lactamases (ESBLs), including the SHV family of ESBLs, and AmpC enzymes that may be induced or stably derepressed in certain aerobic Gram-negative bacterial species;
- reduced affinity of penicillin-binding proteins for ceftazidime;
- outer membrane impermeability, which restricts access of ceftazidime to penicillin binding proteins in Gram-negative bacteria;
- bacterial efflux pumps.

Limit values

Minimum inhibitory concentration (MIC) limit values established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows:



Bacteria	Breakpoints [mg/l]		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1	2-4	>4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤81	-	>8
Non-species related breakpoints ²	≤4	8	>8

S=susceptible, I=intermediate, R=resistant.

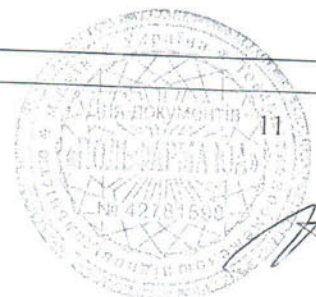
¹ The breakpoints relate to high dose therapy (2 g x 3).

² Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data, and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for species not mentioned in the table or footnotes.

Microbiological susceptibility

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of ceftazidime in at least some types of infections is questionable.

Commonly susceptible species
<u>Gram-positive aerobes</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Gram-negative aerobes</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. (other)</i> <i>Providencia spp.</i>
Species for which acquired resistance may be a problem
<u>Gram-negative aerobes</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [†] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp. (other)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Gram-positive aerobes</u> <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{††} Viridans <i>Streptococci</i>
<u>Gram-positive anaerobes</u>



<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Gram-negative anaerobes</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
Inherently resistant organisms
<u>Gram-positive aerobes</u> <i>Enterococcus spp.</i> including <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Gram-positive anaerobes</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Gram-negative anaerobes</u> <i>Bacteroides spp.</i> (many strains of <i>Bacteroides fragilis</i> are resistant)
<u>Others</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
[£] <i>S. aureus</i> that is methicillin-susceptible are considered to have inherent low susceptibility to ceftazidime. All methicillin-resistant <i>S. aureus</i> strains are resistant to ceftazidime. ^{££} <i>S. pneumoniae</i> that demonstrate intermediate susceptibility to penicillin can be expected to demonstrate at least reduced susceptibility to ceftazidime. ⁺ High rates of resistance have been observed in one or more areas (countries, regions) within the EU.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After intramuscular administration of 500 mg and 1 g of ceftazidime, peak plasma levels of 18 and 37 mg/l, respectively, are achieved rapidly. Five minutes after intravenous bolus injection of 500 mg, 1 g or 2 g, plasma levels are 46, 87 and 170 mg/l, respectively. The kinetics of ceftazidime are linear within the single dose range of 0.5 to 2.0 g following intravenous or intramuscular dosing.

Distribution

The serum protein binding of ceftazidime is low at about 10%. Concentrations in excess of the MIC for common pathogens can be achieved in tissues such as bone, heart, bile, sputum, aqueous humour, synovial, pleural and peritoneal fluids.

Ceftazidime crosses the placenta readily, and is excreted in the breast milk. Penetration of the intact blood-brain barrier is poor, resulting in low levels of ceftazidime in the cerebrospinal fluid in the absence of inflammation. However, concentrations of 4 to 20 mg/l or more are achieved in the cerebrospinal fluid when the meninges are inflamed.

Metabolism

Ceftazidime is not metabolised.

Elimination

After parenteral administration plasma levels decrease with a half-life of about 2 h. Ceftazidime is excreted unchanged into the urine by glomerular filtration; approximately 80 to 90% of the dose is recovered in the urine within 24 hours. Less than 1% is excreted via the bile.

Special patient populations



Renal impairment

Elimination of ceftazidime is decreased in patients with impaired renal function, and the dose should be reduced (see section 4.2).

Hepatic impairment

The presence of mild to moderate hepatic dysfunction had no effect on the pharmacokinetics of ceftazidime in individuals administered 2 g intravenously every 8 hours for 5 days, provided renal function was not impaired (see section 4.2).

Elderly patients

The reduced clearance observed in elderly patients was primarily due to age-related decrease in renal clearance of ceftazidime. The mean elimination half life ranged from 3.5 to 4 hours following single or 7 days repeat BID dosing of 2 g IV bolus injections in elderly patients 80 years or older.

Children

The half-life of ceftazidime is prolonged in preterm and term neonates by 4.5 to 7.5 hours after doses of 25 to 30 mg/kg body weight. However, by the age of 2 months the half-life is within the range for adults.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, repeat dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction. Carcinogenicity studies have not been performed with ceftazidime.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**

Sodium carbonate

6.2 Incompatibilities

Ceftazidime is incompatible in solutions with vancomycin (a precipitate forms) as well as aminoglycosides. Ceftazidime should not be mixed with aminoglycosides or vancomycin in the same syringe or giving set.

Ceftazidime is not stable in sodium bicarbonate solution. It is not recommended as a diluent.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store the medicinal product at a temperature below 25°C. Protect from light.

The prepared solution can be stored for 24 hours in a refrigerator, i.e. at a temperature from 2°C to 8°C.

6.5 Nature and contents of container

Glass vial stoppered with bromobutyle rubber stopper and protected with an aluminium cap. A vial contains 1 g or 2 g of ceftazidime.

Pack contains 1 vial placed in a cardboard box along with patient information leaflet.



6.6 Special precautions for disposal and other handling

All sizes of vials of the medicinal product Biotum as supplied are under reduced pressure. As the product dissolves, carbon dioxide is released and a positive pressure develops. Small bubbles of carbon dioxide in the constituted solution may be ignored.

Instructions for reconstitution/dilution

See table for addition volumes and solution concentrations, which may be useful when fractional doses are required.

Vial size	Route of administration	Amount of diluent to be added [ml]	Approx. ceftazidime concentration [mg/ml]
1 g	intramuscular injection	3 ml	260
	intravenous injection	10 ml	90
	intravenous infusion	50 ml*	20
2 g	intravenous injection	10 ml	170
	intravenous infusion	50 ml*	40

Note. Addition should be in two stages

Solutions may range in colour from light yellow to amber depending on concentration, diluent and storage conditions used. Within the stated recommendations, product potency is not adversely affected by such colour variations. To prepare intravenous infusion solutions with ceftazidime concentration between 1 mg/ml and 40 mg/ml, the following are used:

- 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injections
- 1/6 M sodium lactate solution for injections
- multicomponent sodium lactate solution for injections (Hartmann's solution)
- 5% glucose solution for injections
- 0.225% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.45% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.9% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.18% sodium chloride solution with 4% glucose solution for injections
- 10% glucose solution for injections
- 10% dextran 40 solution in 0.9% sodium chloride solution for injections
- 10% dextran 40 solution in 5% glucose solution for injections
- 6% dextran 70 solution in 0.9% sodium chloride solution
- 6% dextran 70 solution in 5% glucose solution for injections

Ceftazidime at concentrations between 0.05 mg/ml and 0.25 mg/ml is compatible with peritoneal dialysis fluid (lactate).

Ceftazidime may be constituted for intramuscular use with 0.5% or 1% lidocaine hydrochloride for injections.

Preparation of solutions for bolus injection

1. Insert the syringe needle through the vial closure and inject the recommended volume of diluent. The stopper should be punctured with a needle of up to 0.8 mm (21 gauge) in diameter. Insert the needle centrally, at the 90-degree angle, as shown in the illustration below:





The vacuum may assist entry of the diluent. Remove the syringe needle.

2. Shake to dissolve: carbon dioxide is released and a clear solution will be obtained in 1 to 2 minutes.
3. Invert the vial. With the syringe plunger fully depressed, insert the needle through the vial closure and withdraw the total volume of solution into the syringe (the pressure in the vial may aid withdrawal). Ensure that the needle remains within the solution and does not enter the head space. The withdrawn solution may contain small bubbles of carbon dioxide; they may be disregarded. These solutions may be given directly into the vein or introduced into the tubing of an infusion set if the patient is receiving parenteral fluids. Cefotaxime is compatible with most commonly used intravenous fluids.

Preparation of solutions for intravenous infusion from cefotaxime injection in standard vial presentation (mini-bag or burette-type set)

Prepare using a total of 50 ml (for 1 g and 2 g vials) of compatible diluent, added in TWO stages as described below.

1. Puncture the stopper with a needle and inject 10 ml of the diluent into a 1 g and 2 g vial.
2. Withdraw the needle and shake the vial to obtain a clear solution.
3. Do not insert a gas relief needle until the product has dissolved. Insert a gas relief needle through the vial closure to relieve the internal pressure.
4. Transfer the reconstituted solution to final delivery vehicle (e.g. mini-bag or burette type set) making up a total volume of at least 50 ml, and administer by intravenous infusion over 15 to 30 min.

Note: To preserve product sterility, it is important that the gas relief needle is not inserted through the vial closure before the product has dissolved.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19, Pelplińska Str., 83-200 Starogard Gdański

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Biotum 1 g: authorisation No R/0592
Biotum 2 g: authorisation No 9996



9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Biotum, 1 g: Date of first marketing authorisation: 31 May 1991
Date of latest renewal of the authorisation: 12 April 2013

Biotum, 2 g: Date of first marketing authorisation: 11 September 2003
Date of latest renewal of the authorisation: 12 April 2013

10. DATE OF APPROVAL OR PARTIAL REVISION OF THE TEXT OF THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

08.12.2020

SmPC is compliant to notification URPL DZL-ZLN.4020.3051.2020.2.KR on 08.12.2020 y.



U/A/19406/01/01
bip 18.05.2022 23

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 prawie biały, krystaliczny 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 otrzewnej (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 wykroczyć 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*	1 g do 2 g co 8 godzin
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	
Powikłane zakażenia dróg moczowych	1 g do 2 g co 8 lub 12 godzin
Okłooperacyjna 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
<i>Podawanie przerywane</i>		
	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	
<i>Ciągła infuzja</i>		
	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
<i>Podawanie przerywane</i>		
	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 [$\mu\text{mol/l}$] (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* [$\mu\text{mol/l}$] (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 żylną-żylną hemofiltracji i żylną-żylną hemodializę należy podawać dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi poniżej w tabelach 5 i 6.



Tabela 5. Zalecane dawki w ciągłej żylny-żylny hemofiltracji

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

Reszkowa 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	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
5	500	500	500	500	500	750
10	500	500	750	500	500	750
15	500	500	750	500	750	1000
20	500	750	750	750	750	1000
	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 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 dożylnie lub ciągła infuzja dożylna. Podanie domięśniowe powinno być rozważane jedynie, gdy dożylnie podanie nie jest możliwe lub jest mniej właściwe dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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 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, 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 więcej enzymów wątrobowych ³			Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Grudkowo-plamista lub pokrzywkowa wysypka	Świąd		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy Obrzęk naczynioruchowy Zespół DRESS ¹
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Przemijające zwiększenie stężeń mocznika, azotu mocznikowego we	Śródmiąższowe zapalenie nerek Ostra niewydolność nerek	



		krwi i (lub) kreatyniny w surowicy		
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 *Clostridium difficile* i przybrać postać zapalenia rzekomobłoniastego.

³ AIAT (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 wiązającymi 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 uwalniane 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.

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>



<p><i>Proteus spp.</i> (inne) <i>Providencia spp.</i></p>
<p>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</p>
<p><u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella spp.</i> (inne) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i></p>
<p><u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i>[£] <i>Streptococcus pneumoniae</i>^{££} Paciorkowce zieleniące</p>
<p><u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i></p>
<p>Drobnoustroje o oporności naturalnej</p>
<p><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></p>
<p><u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych)</p>
<p><u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i></p>
<p>£ <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.</p>



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 bromobutylowej i zabezpieczona aluminiowym wieczkiem.

Fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftazydymu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę, umieszczoną w tekturowym pudełku wraz z ulotką informacyjną dla pacjenta.

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

Cięnienie 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 fiolki	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 fiolki 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 strzykawkę w pozycji w pełni wciśniętej, przebić igłą korek fiolki i pobrać całą objętość roztworu do strzykawkę (podwyższone ciśnienie w fiolce ułatwi tę czynność). Igłę należy utrzymać wewnątrz roztworu, aby uniknąć zassania powietrza. Roztwór pobrany do strzykawkę 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.



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

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

1. Przebić igłą korek i wstrzyknąć 10 ml rozpuszczalnika do fiołki 1 g i 2 g.
2. Usunąć igłę i wstrząsać fiołką 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 dożylnej przez 15 do 30 minut.

Uwaga: w celu zapewnienia jałowości leku ważne jest, aby nie wkluwać igły odbarczającej przez korek fiołki 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 SA
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



Package leaflet: information for the patient

Biotum, 1 g, powder for solution for injection or infusion
Biotum, 2 g, powder for solution for injection or infusion

Ceftazidimum

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Biotum is and what it is used for
2. What you need to know before you use Biotum
3. How to use Biotum
4. Possible side effects
5. How to store Biotum
6. Contents of the pack and other information

1. What Biotum is and what it is used for

Biotum is an antibiotic used in adults and children (including newborn babies). It works by killing bacteria that cause infections. It belongs to a group of medicines called cephalosporins.

Biotum is used to treat severe bacterial infections of:

- lower respiratory tract, including the lungs
- the lungs and bronchi in patients with cystic fibrosis
- the brain (meningitis)
- the ear
- the urinary tract
- the skin and soft tissues
- the abdomen and abdominal wall (peritonitis)
- the bones and joints.

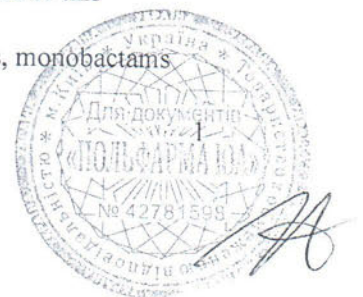
Biotum can also be used:

- to prevent infections during trans-urethral resection of the prostate in men
- to treat patients with low white blood cell counts (neutropenia) who have a fever due to a bacterial infection.

2. What you need to know before you use Biotum

Do not use Biotum:

- If you are allergic (hypersensitive) to ceftazidime or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you have had a **severe allergic reaction** to any **other antibiotic** (penicillins, monobactams and carbapenems) as you may also be allergic to Biotum.



- If you suspect you may be affected by the circumstances described above, **inform your doctor** before starting treatment with Biotum. You should not be given Biotum.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before using Biotum.

You must look out for certain symptoms such as allergic reactions, nervous system disorders and gastrointestinal disorders including diarrhoea while you are being given Biotum. This will reduce the risk of possible problems (see "Conditions you need to look out for" in Section 4). If you have had an allergic reaction to other antibiotics you may also be allergic to Biotum.

Blood and urine tests

Biotum can affect the results of urine tests for sugar and a blood test known as the Coombs test. If you are having such tests:

- **Tell the person taking the sample** that you have been given Biotum.

Other medicines and Biotum

Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

You should not be given Biotum without talking to your doctor if you are also taking:

- an antibiotic called chloramphenicol
- a type of antibiotic called aminoglycosides e.g. gentamicin, tobramycin
- water tablets (diuretics) called furosemide.

- **Tell your doctor** if this applies to you.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Your doctor will consider the benefit of treating you with Biotum during the pregnancy and breast-feeding against the risk to your baby.

Driving and using machines

Biotum can cause side effects that affect your ability to drive, such as dizziness. Do not drive or use machines unless you are sure that you are not affected.

Biotum contains sodium

Each 1 g vial contains 60 mg of sodium. This is equivalent to 3% of the recommended maximum daily dietary intake for sodium for an adult.

Each 2 g vial contains 120 mg of sodium. This is equivalent to 6% of the recommended maximum daily dietary intake for sodium for an adult.

This medicine contains approximately 60 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each gram of powder. This is equivalent to 3% of the recommended maximum daily dietary intake for sodium for an adult.

This should be taken into account in patients with impaired renal function and in those who control sodium content in their diets.

Reconstitution of solution please see Instructions for reconstitution/dilution on the end of this leaflet.

Total content of sodium should be counted including sodium from dilutant. To obtain additional information on sodium content in dilutant please see leaflet of dilutant.

3. How to use Biotum



Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Biotum is usually given by a doctor or nurse. It can be given as a **drip** (intravenous infusion) or as an injection directly into a vein or into a muscle.

Biotum is made up by the doctor or nurse using water for injections or a suitable infusion fluid.

The usual dose

The correct dose of Biotum for you will be decided by your doctor and depends on: the severity and type of infection; whether you are on any other antibiotics; your weight and age; how well your kidneys are working.

Neonates and infants (aged 0-2 months)

For every 1 kg the baby weighs, they will be given 25 to 60 mg of Biotum per day divided in two doses.

Infants and toddlers (aged >2 months) and children with body weight of <40 kg

For every 1 kg the baby or child weighs, they will be given 100 to 150 mg of Biotum per day divided in three doses. Maximum 6 g per day.

Adults and adolescents with body weight ≥ 40 kg

1 to 2 g of Biotum three times daily. Maximum of 9 g per day.

Patients over 65 years of age

The daily dose should not normally exceed 3 g per day, especially if you are over 80 years of age.

Patients with kidney problems

You may be given a different dose to the usual dose. The doctor or nurse will decide how much Biotum you will need, depending on the severity of the kidney disease. Your doctor will check you closely and you may have more regular kidney function tests.

If you are given more Biotum than you should

If you accidentally use more than your prescribed dose of Biotum, contact your doctor or nearest hospital straight away.

If you forget to use Biotum

If you miss an injection, you should have it as soon as possible.

Do not take a double dose (two injections at the same time) to make up for a missed dose but take the next dose at the usual time.

If you stop using Biotum

Do not stop taking Biotum unless your doctor tells you to.

If you have any questions, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Conditions you need to look out for

The following serious side effects have occurred in a small number of people but their exact frequency is unknown jest nieznan (frequency cannot be estimated from the available data):

- **Severe allergic reaction** Signs include **raised and itchy rash, swelling**, sometimes of the face or mouth causing **difficulty in breathing**.



- **Skin rash**, which may **blister**, and looks like **small targets** (central dark spot surrounded by a paler area, with a dark ring around the edge).
 - A **widespread rash** with **blisters** and **peeling skin**. (These may be signs of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis).
 - **Nervous system disorders**: tremors, fits and, in some cases, coma. These have occurred in people when the dose they are given is too high, particularly in people with kidney disease.
 - **Medicine-induced skin reaction with involvement of internal organs** (rare, severe hypersensitivity reaction known as DRESS syndrome): severe rash accompanied by the following symptoms: fever, fatigue, swelling of the face or the lymph glands, an increase in eosinophils (a type of white blood cells), impaired function of the liver, kidneys, or lungs.
- **If any of these symptoms occurs while using Biotum, you should contact your doctor or nurse immediately.**

Common side effects

These may affect **up to 1 in 10** patients:

- diarrhoea
 - swelling and redness along a vein
 - red raised skin rash which may be itchy
 - pain, burning, swelling or inflammation at the injection site.
- **Tell your doctor** if any of these are troubling you.

Common side effects that may show up in blood tests:

- an increase in a type of white blood cell (eosinophilia)
- an increase in the number of cells that help the blood to clot
- an increase in liver enzymes.

Uncommon side effects

These may affect **up to 1 in 100** patients:

- inflammation of the gut that can cause pain or diarrhoea which may contain blood
 - thrush - fungal infections in the mouth or vagina
 - headache
 - dizziness
 - abdominal pain
 - feeling sick or being sick
 - fever and chills.
- **Tell your doctor** if you get any of these.

Uncommon side effects that may show up in blood tests:

- a decrease in the number of white blood cells
- a decrease in the number of blood platelets (cells that help the blood to clot)
- an increase in the level of urea, urea nitrogen or serum creatinine in the blood.

Very rare side effects

These may affect **up to 1 in 10,000** patients:

- inflammation or failure of the kidneys.

Other side effects

Other side effects have occurred in a small number of people but their exact frequency is unknown:

- pins and needles
- unpleasant taste in the mouth
- yellowing of the whites of the eyes or skin.



Other side effects that may show up in blood tests:

- red blood cells destroyed too quickly
- an increase in a certain type of white blood cells
- severe decrease in the number of white blood cells.

Rare cases have been reported of severe hypersensitivity reactions with severe rash which may be accompanied by fever, fatigue, swelling of the face or the lymph glands, an increase in eosinophils (a type of white blood cells), affecting the liver, kidneys, and lungs (reaction known as DRESS syndrome).

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly to the Pharmacovigilance Department of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Phone: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Site: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Side effects may be reported also to manufacturing authorisation holder.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Biotum

Store the medicine below 25°C. Protect from light.

The prepared solution can be stored for 24 hours in a refrigerator i.e. at a temperature from 2°C to 8°C.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label. The expiry date refers to the last day of that month.

Abbreviation EXP refers to shelf life and abbreviation Lot refers to batch number.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Biotum contains

- The active substance is ceftazidime. Each vial contains 1 g or 2 g of ceftazidime as pentahydrate buffered with sodium carbonate.
- = The other ingredient is sodium carbonate.

What Biotum looks like and contents of the pack

White or off-white crystalline powder placed in a glass vial stoppered with a rubber stopper and protected by an aluminium cap, in a cardboard box.

Pack contains 1 vial.

Marketing authorisation holder and manufacturer

Marketing authorisation holder:

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.



ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

Manufacturer:

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Production Plant in Duchnice
ul. Ożarowska 28/30
05-850 Ożarów Mazowiecki

For more detailed information about this medicine, please contact the local representative of the marketing authorisation holder:

POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa
phone: 22 364 61 01

This leaflet was revised in: december 2020 y.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Biotum, 1 g, powder for solution for injection or infusion
Biotum, 2 g, powder for solution for injection or infusion
Ceftazidimum

All sizes of vials of the medicine Biotum as supplied are under reduced pressure. As the product dissolves, carbon dioxide is released and a positive pressure develops. Small bubbles of carbon dioxide in the constituted solution may be ignored.

Instructions for reconstitution/dilution

See table for addition volumes and solution concentrations, which may be useful when fractional doses are required.

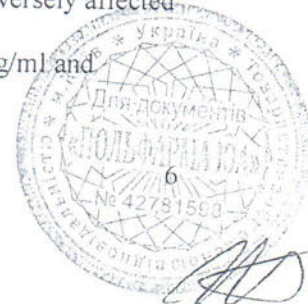
Vial size	Route of administration	Amount of diluent to be added [ml]	Approx. ceftazidime concentration [mg/ml]
1 g	intramuscular injection	3 ml	260
	intravenous injection	10 ml	90
	intravenous infusion	50 ml*	20
2 g	intravenous injection	10 ml	170
	intravenous infusion	50 ml*	40

* Note. Addition should be in two stages

Solutions may range in colour from light yellow to amber depending on concentration, diluent and storage conditions used. Within the stated recommendations, product potency is not adversely affected by such colour variations.

To prepare intravenous infusion solutions with ceftazidime concentration between 1 mg/ml and 40 mg/ml, the following are used:

- 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injections



- 1/6 M sodium lactate solution for injections
- multicomponent sodium lactate solution for injections (Hartmann's solution)
- 5% glucose solution for injections
- 0.225% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.45% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.9% sodium chloride solution with 5% glucose solution for injections
- 0.18% sodium chloride solution with 4% glucose solution for injections
- 10% glucose solution for injections
- 10% dextran 40 solution in 0.9% sodium chloride solution for injections
- 10% dextran 40 solution in 5% glucose solution for injections
- 6% dextran 70 solution in 0.9% sodium chloride solution
- 6% dextran 70 solution in 5% glucose solution for injections

Ceftazidime at concentrations between 0.05 mg/ml and 0.25 mg/ml is compatible with peritoneal dialysis fluid (lactate).

Ceftazidime may be constituted for intramuscular use with 0.5% or 1% lidocaine hydrochloride for injections.

Preparation of solutions for bolus injection

1. Insert the syringe needle through the vial closure and inject the recommended volume of diluent. The stopper should be punctured with a needle of up to 0.8 mm (21 gauge) in diameter. Insert the needle centrally, at the 90-degree angle, as shown in the illustration below:



The vacuum may assist entry of the diluent. Remove the syringe needle.

2. Shake to dissolve: carbon dioxide is released and a clear solution will be obtained in 1 to 2 minutes.

3. Invert the vial. With the syringe plunger fully depressed, insert the needle through the vial closure and withdraw the total volume of solution into the syringe (the pressure in the vial may aid withdrawal). Ensure that the needle remains within the solution and does not enter the head space. The withdrawn solution may contain small bubbles of carbon dioxide; they may be disregarded. These solutions may be given directly into the vein or introduced into the tubing of an infusion set if the patient is receiving parenteral fluids. Ceftazidime is compatible with most commonly used intravenous fluids.

Preparation of solutions for intravenous infusion from ceftazidime injection in standard vial presentation (mini-bag or burette-type set)

Prepare using a total of 50 ml (for 1 g and 2 g vials) of compatible diluent, added in TWO stages as described below.

1. Introduce the syringe needle through the vial closure and inject 10 ml of diluent into the 1 g and 2 g vials.
2. Withdraw the needle and shake the vial to obtain a clear solution.



3. Do not insert a gas relief needle until the product has dissolved. Insert a gas relief needle through the vial closure to relieve the internal pressure.
4. Transfer the reconstituted solution to final delivery vehicle (e.g. mini-bag or burette type set) making up a total volume of at least 50 ml, and administer by intravenous infusion over 15 to 30 min.

Note: To preserve product sterility, it is important that the gas relief needle is not inserted through the vial closure before the product has dissolved.

Text of leaflet is compliant to URPL DZL-ZLN.4020.3051.2020.2.KR on 08.12.2020 y.



AG

UA/19406/02/02
bip 18.05.2022 13/7

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Ceftazidimum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Biotum i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Biotum
3. Jak stosować lek Biotum
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Biotum
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Biotum i w jakim celu się go stosuje

Biotum jest antybiotykiem stosowanym u dorosłych i dzieci (w tym u noworodków). Działa on bakteriobójczo na bakterie wywołujące zakażenia. Należy do grupy leków zwanych cefalosporynami.

Biotum stosuje się w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych:

- dolnych dróg oddechowych, w tym płuc
- płuc i oskrzeli u pacjentów z mukowiscydozą
- mózgu (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- ucha
- dróg moczowych
- skóry i tkanek miękkich
- jamy brzusznej i powłok brzusznych (zapalenie otrzewnej)
- kości i stawów.

Biotum można również stosować:

- w zapobieganiu zakażeniom podczas przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego u mężczyzn
- w leczeniu pacjentów z małą liczbą białych krwinek (neutropenia), mających gorączkę z powodu zakażenia bakteryjnego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Biotum

Kiedy nie stosować leku Biotum

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ceftazydym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).



- Jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała **ciężka reakcja alergiczna** na jakikolwiek **inny antybiotyk** (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy), ponieważ pacjent może być również uczulony na Biotum.
- Jeśli pacjent przypuszcza, że dotyczą go opisane powyżej okoliczności, powinien **poinformować o tym lekarza prowadzącego przed** rozpoczęciem leczenia lekiem Biotum. Nie podawać pacjentowi leku Biotum.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Biotum należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Należy zwracać uwagę, czy w czasie stosowania leku Biotum u pacjenta nie występują szczególnie objawy, takie jak reakcje alergiczne, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka. Zmniejszamy to ryzyko możliwych problemów. Patrz „Objawy, na które należy zwrócić uwagę” w punkcie 4. Jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowała reakcja alergiczna na inne antybiotyki, może on być uczulony również na Biotum.

Badania krwi i moczu

Biotum może zmieniać wyniki badania zawartości (stężenia) cukru w moczu oraz badań krwi, znanych jako test Coombs'a. Jeśli pacjent ma mieć wykonywane takie badania:

- **Należy poinformować osobę pobierającą próbki**, że pacjent przyjmował lek Biotum.

Biotum a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Pacjent nie powinien przyjmować leku Biotum bez konsultacji z lekarzem prowadzącym, jeśli przyjmuje także:

- antybiotyk zwany chloramfenikolem
 - antybiotyk z grupy zwanej aminoglikozydami, tj. gentamycynę, tobramycynę
 - tabletki moczopędne zawierające furosemid.
- Jeśli opisane powyżej okoliczności dotyczą pacjenta, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.**

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lekarz prowadzący oceni, czy wynikające z przyjmowania leku Biotum podczas ciąży i karmienia piersią korzyści dla pacjentki przeważają zagrożenia dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biotum może powodować działania niepożądane wpływające na zdolność prowadzenia pojazdów, takie jak zawroty głowy. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że ma pewność, że nie wystąpiły u niego te działania niepożądane.

Biotum zawiera sól

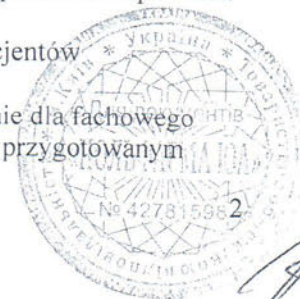
Każda fiolka 1 g zawiera 60 mg sodu. Odpowiada to 3% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Każda fiolka 2 g zawiera 120 mg sodu. Odpowiada to 6% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera 60 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym gramie proszku. Odpowiada to 3% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Przygotowanie leku do podania - patrz punkt: „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego” na końcu ulotki. Obliczając całkowitą zawartość sodu w przygotowanym



rozcieńczeniu leku należy uwzględnić sól pochodzący z rozcieńczalnika. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia leku, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta stosowanego rozcieńczalnika.

3. Jak stosować lek Biotum

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Biotum jest zwykle podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Może być podawany w kroplówce (infuzja dożylna) lub jako wstrzyknięcie bezpośrednie do żyły lub wstrzyknięcie domięśniowe. Biotum przygotowuje lekarz lub pielęgniarka z użyciem wody do wstrzykiwań lub innego odpowiedniego płynu intuzyjnego.

Zwykle stosowana dawka

Lekarz prowadzący zdecyduje o odpowiedniej dla pacjenta dawce leku Biotum, biorąc pod uwagę ciężkość i rodzaj zakażenia, przyjmowanie przez pacjenta jakichkolwiek innych antybiotyków, jego masę ciała, wiek oraz prawidłowość pracy nerek.

Noworodki i niemowlęta (w wieku 0-2 miesięcy)

Na każdy 1 kg masy ciała niemowlęcia, podaje się w ciągu doby od 25 mg do 60 mg leku Biotum w dwóch dawkach podzielonych.

Niemowlęta (w wieku powyżej 2 miesięcy) i dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg

Na każdy kg masy ciała niemowlęcia lub dziecka podaje się w ciągu doby od 100 mg do 150 mg leku Biotum w trzech dawkach podzielonych. Maksymalnie 6 g na dobę.

Dorośli i młodzież o masie ciała 40 kg lub więcej

Od 1g do 2 g leku Biotum trzy razy na dobę. Maksymalnie 9 g na dobę.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Dawka dobowa zazwyczaj nie powinna być większa niż 3 g na dobę, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 80 lat.

Pacjenci z chorymi nerkami

Pacjent może otrzymać dawkę inną niż zwykle stosowana. Lekarz lub pielęgniarka zdecyduje jaką dawkę leku Biotum, w zależności o ciężkości choroby nerek, należy podać pacjentowi. Lekarz będzie uważnie obserwował pacjenta i może zlecić wykonywanie u pacjenta częstszych badań czynności nerek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Biotum

W razie przypadkowego zastosowania większej dawki leku Biotum, niż została przepisana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać do najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Biotum

Jeśli pacjent nie przyjął wstrzyknięcia, należy podać je najszybciej jak to możliwe.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwa wstrzyknięcia w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki, lecz zastosować kolejną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Biotum

Nie należy zaprzestawać przyjmowania dawek Biotum bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.



4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Opisane niżej ciężkie objawy niepożądane wystąpiły u małej liczby osób, ale ich dokładna częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Ciężka reakcja alergiczna.** Objawami są: **wypukła, swędząca wysypka, obrzęk**, czasami twarzy lub ust, który może spowodować **trudności w oddychaniu**.
 - **Wysypka na skórze**, mogąca przebiegać z **pęcherzykami** i wyglądać jak **małe tarcze** (ciemna plamka w środku otoczona jaśniejszą obwódką z ciemnym pierścieniem wokół krawędzi).
 - **Rozsiana wysypka** na skórze, w obrębie której mogą wystąpić **pęcherzyki i złuszczenie skóry**. (Może być objawem zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka).
 - **Zaburzenia układu nerwowego**: drżenia, drgawki i czasami śpiączka. Zaburzenia te występowały u pacjentów, którym podano zbyt duże dawki, szczególnie u pacjentów z chorymi nerkami.
 - **Skórna reakcja polekowa przebiegająca z zajęciem narządów wewnętrznych** (rzadko występująca, ciężka reakcja nadwrażliwości - zespół DRESS): silna wysypka z występującymi jednocześnie takimi objawami, jak: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększenie liczby eozynofiliów (rodzaj białych krwinek), zaburzenia czynności wątroby, nerek lub płuc.
- **Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- biegunka
 - obrzęk i zaczerwienienie wzdłuż żyły
 - czerwona wypukła wysypka na skórze, która może swędzieć
 - ból, pieczenie, obrzęk lub stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia.
- Jeśli którykolwiek z powyższych objawów niepokoi pacjenta, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.**

Częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie liczby jednego rodzaju białych krwinek (eozynofilia)
- zwiększenie liczby płytek krwi, które biorą udział w procesie krzepnięcia krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

- zapalenie jelit, które może powodować ból lub biegunkę, mogącą zawierać krew
 - pleśniawki - zakażenia grzybicze jamy ustnej lub pochwy
 - ból głowy
 - zawroty głowy
 - ból brzucha
 - nudności lub wymioty
 - gorączka i dreszcze.
- **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpił którykolwiek z powyższych objawów.**

Niezbyt częste działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:



- zmniejszenie liczby krwinek białych
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi)
- zwiększenie stężenia mocznika, azotu mocznikowego lub kreatyniny w surowicy krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- zapalenie lub niewydolność nerek.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane, które wystąpiły u małej liczby pacjentów, ale dokładna częstość ich występowania jest nieznana:

- mrowienie
- nieprzyjemny smak w ustach
- zażółcenie białkówki oczu i skóry.

Inne działania niepożądane mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- krwinki czerwone rozpadają się zbyt szybko
- zwiększenie liczby jednego rodzaju krwinek białych we krwi
- znacznego stopnia zmniejszenie liczby krwinek białych.

Odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości z silną wysypką, którym może towarzyszyć gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy lub gruczołów chłonnych, wzrost eozynofiliów (rodzaj białych krwinek), wpływające na wątrobę, nerki i płuca (reakcja nazywana DRESS).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Biotum

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 należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zapis na opakowaniu po skrócie EXP oznacza termin ważności, a po skrócie Lot oznacza numer serii.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



312

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Biotum

- Substancją czynną leku jest ceftazydym. Każda fiolka zawiera 1 g lub 2 g ceftazydymu w postaci pięciowodzianu buforowanego węglanem sodu.
- Pozostały składnik to: węglan sodu.

Jak wygląda lek Biotum i co zawiera opakowanie

Biały lub prawie biały krystaliczny proszek umieszczony w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem i zabezpieczonej aluminiowym wieczkiem, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
Oddział Produkcyjny w Duchnicach
ul. Ozarowska 28/30
05-850 Ozarów Mazowiecki

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa
tel. 22 364 61 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Biotum, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Biotum, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Ceftazidimum

Ciśnienie w fiolkach leku 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 fiolki	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 kork i wstrzyknąć do fiolki 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. Ceftazydym wykazuje zgodność z najczęściej używanymi płynami dożylnymi.

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 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.

