I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Biotum 1 g milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 1 g ceftazidimo (ceftazidimo pentahidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename flakone yra 60 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui. Balti arba balkšvi kristaliniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Biotum vartojamas toliau išvardytoms suaugusiųjų ir vaikų, įskaitant naujagimius (nuo gimimo), infekcinėms ligoms gydyti.

- Ligoninėje įgyta pneumonija.
- Bronchų ir plaučių infekcijos, sergant cistine fibroze.
- Bakterijų sukeltas meningitas.
- Lėtinis pūlinis vidurinės ausies uždegimas.
- Piktybinis išorinės ausies uždegimas.
- Šlapimo takų infekcinės ligos su komplikacijomis.
- Odos ir poodinio audinio infekcinės ligos su komplikacijomis.
- Pilvo ertmės infekcinės ligos su komplikacijomis.
- Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos.
- Peritonitas, susijęs su dialize pacientams, kuriems taikoma nuolatinė ambulatorinė peritoninė dializė (NAPD).

Pacientų, kuriems pasireiškia bakteremija, susijusi arba, kaip įtariama, susijusi su bet kuria iš anksčiau išvardytų infekcinių ligų.

Ceftazidimu galima gydyti karščiuojančius pacientus, kuriems pasireiškia neutropenija, jeigu įtariama, kad pacientas karščiuoja dėl bakterijų sukeltos infekcijos.

Ceftazidimą galima vartoti šlapimo takų infekcijų profilaktikai operacijos metu pacientams, kuriems atliekama transuretrinė prostatos rezekcija (TUPR).

Pasirenkant ceftazidimą reikia atsižvelgti į jo antibakterinio poveikio spektrą: vaistinis preparatas dažniausiai veikia gramneigiamas aerobines bakterijas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrių).

Ceftazidimą reikia vartoti kartu su kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais, jeigu šio vaistinio preparato poveikio spektras neapima infekciją sukėlusių bakterijų.

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Lentelė Nr. 1. Suaugusieji ir vaikai, kurių svoris ≥ 40 kg

Vartojimas su pertraukomis	
Infekcija	Dozė, kurią reikia vartoti
Bronchų ir plaučių infekcinės ligos sergant cistine fibroze	100 – 150 mg/kg kūno svorio per parą kas 8 val., didžiausia dozė 9 g per parą.[1]
Febrilioji neutropenija	2 g kas 8 val.
Ligoninėje įgyta pneumonija	
Bakterijų sukeltas meningitas	
Bakteremija*	
Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos	1 - 2 g kas 8 val.
Odos ir poodinio audinio infekcinės ligos su komplikacijomis	
Pilvo ertmės infekcinės ligos su komplikacijomis	
Peritonitas, susijęs su dialize pacientams, kuriems taikoma NAPD	
Šlapimo takų infekcinės ligos su komplikacijomis	1 - 2 g kas 8 ar 12 val.
Šlapimo takų infekcijų profilaktika operacijos metu pacientams, kuriems atliekama transuretrinė prostatos rezekcija (TUPR)	1 g anestezijos sužadinimo metu, antroji dozė pašalinant kateterį.
Lėtinis pūlingas vidurinės ausies uždegimas	1 g - 2 g kas 8 val.
Piktybinis išorinės ausies uždegimas	
Nepertraukiama infuzija	
Infekcija	Dozė, kurią reikia vartoti
Febrilioji neutropenija	Įsotinamoji 2 g dozė, vėliau nepertraukiama 4 - 6 g dozės infuzija kas 24 val.[1]
Ligoninėje įgyta pneumonija	
Bronchų ir plaučių infekcinės ligos sergant cistine fibroze	
Bakterijų sukeltas meningitas	
Bakteremija*	
Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos	
Odos ir poodinio audinio infekcinės ligos su komplikacijomis	
Pilvo ertmės infekcinės ligos su komplikacijomis	
Peritonitas, susijęs su dialize pacientams, kuriems taikoma NAPD	
[1] Suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali, vartojant 9 g paros dozę, nepageidaujamas poveikis nepasireiškė. * Jeigu yra susijusi arba įtariama, kad susijusi, su bet kuria iš 4.1 skyriuje išvardytų infekcijų.	

Lentelė Nr. 2. Vaikai (< 40 kg)

Vyresni kaip 2 mėnesių kūdikiai, pradedantys vaikščioti kūdikiai ir vaikai, kurių kūno svoris < 40 kg	Infekcija	Įprasta dozė
Vartojimas su pertraukomis		
	Šlapimo takų infekcinės ligos su komplikacijomis	100 - 150 mg/kg kūno svorio paros dozė, padalyta į lygias dalis ir suvartojama per tris parą.
	Lėtinis pūlingas vidurinės ausies uždegimas	
	Piktybinis išorinės ausies uždegimas	
	Vaikai, kuriems pasireiškia neutropenija	150 mg/kg kūno svorio paros dozė, padalyta į lygias dalis ir suvartojama per tris kartus, didžiausia dozė 6 g per parą.
	Bronchų ir plaučių infekcinės ligos, sergant cistine fibroze	
	Bakterijų sukeltas meningitas	
	Bakteremija*	
	Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos	100 - 150 mg/kg kūno svorio paros dozė, padalyta į lygias dalis ir suvartojama per tris kartus. Didžiausia dozė 6 g per parą.
	Odos ir poodinio audinio infekcinės ligos su komplikacijomis	
	Pilvo ertmės infekcinės ligos su komplikacijomis	
	Peritonitas, susijęs su dialize, pacientams, kuriems taikoma NAPD	
Nepertraukiama infuzija		
	Febrilioji neutropenija	Įsotinamoji 60 - 100 mg/kg dozė, vėliau nepertraukiama 100 - 200 mg/kg kūno svorio paros dozės infuzija. Didžiausia dozė 6 g per parą.
	Ligoninėje įgyta pneumonija	
	Bronchų ir plaučių infekcinės ligos, sergant cistine fibroze	
	Bakterijų sukeltas meningitas	
	Bakteremija*	
	Kaulų ir sąnarių infekcinės ligos	
	Odos ir poodinio audinio infekcinės ligos su	
	Pilvo ertmės infekcinės ligos su komplikacijomis	
	Peritonitas, susijęs su dialize, pacientams, kuriems taikoma NAPD	
Naujagimiai ir kūdikiai (≤ 2 mėnesių)	Infekcinė liga	Įprastinė dozė
Vartojimas su pertraukomis		
	Daugelis infekcinių ligų	25 - 60 mg/kg kūno svorio paros dozė, padalyta į lygias dalis ir suvartojama per du kartus.[1]

[1] Ceftazidimo pusinės eliminacijos laikas naujagimių ir kūdikių (≤ 2 mėnesių) serume gali būti tris ar keturis kartus didesnis nei suaugusiųjų.
* Jeigu yra susijusi arba, kaip įtariama, susijusi su bet kuria iš 4.1 skyriuje išvardytų infekcijų.

Vaikų populiacija
Biotum nepertraukiamos infuzijos saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir kūdikiams (≤ 2 mėnesių) nenustatytas.

Senyviems pacientams
Atsižvelgiant į su amžiumi susijusį ceftazidimo klirenso sumažėjimą senyvų pacientų organizme, vyresniems kaip 80 metų pacientams paprastai neturėtų viršyti 3 g paros dozės.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Turimi duomenys nerodo, kad reikėtų keisti dozę pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, neatlikta (taip pat žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinį saugumą ir veiksmingumą.

Pacientams, kuriu inkstų funkcija sutrikusi
Ceftazidimas šalinamas nepakitęs per inkstus. Todėl pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, dozę reikia sumažinti (taip pat žr. 4.4 skyrių).
Reikia vartoti 1 g pradinę įsotinamąją dozę. Palaikomoji dozė priklauso nuo kreatinino klirenso.

Lentelė Nr. 3. Rekomenduojamos palaikomosios Biotum dozės inkstų funkcijos sutrikimo atveju (infuzija su pertraukomis)

Suaugusieji ir vaikai, kurių kūno svoris ≥ 40 kg

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Apytikslė kreatinino koncentracija serume µmol/l (mg/dl)	Rekomenduojamas vienos Biotum dozės dydis (g)	Dozavimo dažnis (valandomis)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	1	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	1	24
15 6	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Pacientams, sergantiems sunkia infekcine liga, atskirą vaistinio preparato dozę galima padidinti 50% arba dažninti dozavimą. Kreatinino klirensą iš vaikų organizmo reikia koreguoti pagal kūno paviršiaus plotą arba aktyviąją kūno masę.

Vaikai, kurių kūno svoris < 40 kg

Kreatinino klirensas (ml/min.)**	Apytikslė kreatinino koncentracija serume* µmol/l (mg/dl)	Rekomenduojama individuali dozė (mg/kg kūno svorio)	Dozavimo dažnis (valandomis)
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
* Kreatinino koncentracijos serume rodmenys yra rekomenduojami rodmenys, pagal kuriuos negalima tiksliai numatyti dozės sumažinimo laipsnio visiems pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi. ** Nustatytas atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą arba išmatuotas.			

Rekomenduojama atidžiai stebėti saugumą ir veiksmingumą.

Lentelė Nr. 4. Rekomenduojamos palaikomosios Biotum dozės inkstų funkcijos sutrikimo atveju (nepertraukiama infuzija)

Suaugusieji ir vaikai, kurių kūno svoris ≥ 40 kg

Kreatinino klirensas (ml/min).	Apytikslė kreatinino koncentracija serume µmol/l (mg/dl)	Dozavimo dažnis (valandomis)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Įsotinamoji 2 g dozė, vėliau 1 g – 3 g dozė per 24 valandas
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Įsotinamoji 2 g dozė, vėliau 1 g dozė per 24 valandas
≤ 15	> 350 (> 4,0)	Nenustatyta

Dozę parinkti reikia atsargiai. Rekomenduojama atidžiai stebėti saugumą ir veiksmingumą.

Vaikai, kurių kūno svoris < 40 kg

Biotum nepertraukiamos infuzijos saugumas ir veiksmingumas vaikams, kurių kūno svoris < 40 kg, nenustatytas. Rekomenduojama atidžiai stebėti saugumą ir veiksmingumą.

Jeigu vaikui, kurio inkstų funkcija yra sutrikusi, skiriama nepertraukiama infuzija, kreatinino klirensą reikia koreguoti pagal kūno paviršiaus plotą arba aktyviąją kūno masę.

Hemodializė

Pusinės eliminacijos laikas hemodializės metu svyruoja nuo 3 val. iki 5 val.

Po kiekvieno dializės seanso reikia pakartotinai skirti palaikomąją ceftazidimo dozę, pagal 5 ir 6 lentelėse pateiktas rekomendacijas.

Peritoninė dializė

Ceftazidimą galima vartoti taikant peritoninę dializę ir nepertraukiamą ambulatorinę peritoninę dializę (NAPD).

Kartu su į veną vartojamu vaistiniu preparatu ceftazidimo galima pridėti į dializės skystį (paprastai 125-250 mg į 2 litrus dializės tirpalo).

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems taikoma nepertraukiama arterinė - veninė hemodializė arba didelio pralaidumo hemofiltracija intensyvios terapijos skyriuje: vienkartinė 1 g paros dozė arba ta pati dozė padalyta į lygias dalis ir suvartojama per du kartus. Atliekant mažo pralaidumo hemofiltraciją, vartoti dozę, kuri rekomenduojama inkstų funkcijos sutrikimo atveju.

Pacientams, kuriems taikoma veninė – veninė hemofiltracija arba veninė - veninė hemodializė, vartoti dozę pagal 5 ir 6 lentelėse pateiktas dozavimo rekomendacijas.

Lentelė Nr. 5. Dozavimo rekomendacijos, atliekant nepertraukiamą veninę -veninę hemofiltraciją

Išlikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas ml/min.)	Palaikomoji dozė (mg), kai utrafiltracijos greitis (ml/min.) yra[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] Palaikomoji dozė, kurią reikia vartoti kas 12 val.				

Lentelė Nr. 6. Dozavimo rekomendacijos, atliekant nepertraukiamą veninę – veninę hemodializę

Išlikusi inkstų funkcija (kreatinino klirensas ml/min.)	Palaikomoji dozė (mg), kai dializato srauto greitis yra[1]:					
	1,0 litrai per val.			2,0 litrai per val.		
	Ultrafiltracijos greitis (litrai per val.)			Ultrafiltracijos greitis (litrai per val.)		
	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] Palaikomoji dozė, kurią reikia vartoti kas 12 val.						

Vartojimo metodas

Dozė priklauso nuo infekcijos sunkumo, jautrumo, vietos ir rūšies bei paciento amžiaus ir inkstų funkcijos.

Reikia skirti Biotum injekciją arba infuziją į veną arba injekciją giliai į raumenis. Švirkščiant į raumenis, rekomenduojama švirkšti į viršutinį išorinį *gluteus maximus* kvadrantą arba išorinę šlaunies dalį. Biotum tirpalus galima sušvirkšti tiesiai į veną arba suleisti per infuzijų vamzdelį, jeigu pacientui vartojami skysčiai parenteriniu būdu.

Įprastinis rekomenduojamas vartojimo būdas yra injekcijos su pertraukomis į veną arba nepertraukiama infuzija į veną. Į raumenis apgalvotai galima švirkšti tik tada, kai neįmanoma vartoti į veną arba toks vartojimo būdas mažiau tinka pacientui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems cefalosporinams arba 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau buvusi sunki padidėjusio jautrumas reakcija (pvz., anafilaksinė) bet kuriems kitiems beta laktaminiams antibakteriniams vaistiniams preparatams (penicilinams, monobaktamams ir karbapenemams).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir vartojant visus beta laktaminius antibakterinius vaistinius preparatus, pranešta apie sunkias, kartais mirtinas padidėjusio jautrumo reakcijas. Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, gydymas ceftazidimu turi būti nedelsiant nutrauktas ir suteikta reikiama neatidėliotina pagalba.

Prieš pradedant, reikia išsiaiškinti, ar pacientui nebuvo pasireiškę sunkių padidėjusio jautrumo ceftazidimui arba bet kurios kitos rūšies beta laktaminiams antibiotikams reakcijų. Jeigu ceftazidimas skiriamas vartoti pacientui, kuriam buvo pasireiškęs nesunkus padidėjęs jautrumas bet kuriems beta laktaminiams antibiotikams, gydyti reikia atsargiai.

Ceftazidimas turi ribotą antibakterinio poveikio spektrą. Jis netinkamas vartoti kaip vienintelis vaistinis preparatas kai kurių rūšių infekcijoms gydyti, išskyrus atvejus, kai sukėlėjas jau nustatytas ir žinoma, kad jis yra jautrus ceftazidimui, arba yra didelė tikimybė, kad labiausiai tikėtinas sukėlėjas (sukėlėjai) bus jautrus (jautrūs) gydymui ceftazidimu. Tai ypač taikytina, kai sprendžiama dėl gydymo pacientams, kuriems pasireiškia bakteremija ir gydant bakterijų sukeltą meningitą, odos ir poodinio audinio infekcines ligas bei kaulų ir sąnarių infekcines ligas. Be to, ceftazidimas yra jautrus kai kurių plataus spektro beta laktamazių (PSBL) hidroliziniam poveikiui. Todėl parenkant gydymą ceftazidimu, reikia atsižvelgti į PSBL gaminančių mikroorganizmų paplitimo informaciją.

Vartojant beveik visų antibakterinių vaistinių preparatų, įskaitant ceftazidimą, pranešta apie su antibakterinių vaistinių preparatų vartojimu susijusį kolitą ir pseudomembraninį kolitą, kurio sunkumas gali būti nuo lengvo iki gyvybei pavojingo. Todėl svarbu apsvarstyti tokios diagnozės galimybę pacientams, kuriems gydymo metu arba po ceftazidimo vartojimo pasireiškia viduriavimas (žr. 4.8 skyrių). Reikia apgalvotai nutraukti gydymą ceftazidimu ir skirti specifinį gydymą prieš *Clostridium difficile*. Vaistinių preparatų, kurie slopina peristaltiką, vartoti negalima.

Cefalosporinų ir nefrotoksinių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, aminoglikozidų ar stiprių diuretikų (pvz., furozemido), didelių dozių vartojimas kartu gali nepalankiai veikti inkstų funkciją.

Ceftazidimas išsiskiria per inkstus, todėl dozę reikia sumažinti atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį. Reikia stebėti gydymo saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu. Pavieniais atvejais pranešta apie neurologines pasekmes inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams, kuriems dozė nebuvo sumažinta (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Ilgalaikis vaistinio preparato vartojimas gali sukelti pernelyg intensyvų nejautrių mikroorganizmų (pvz.: enterokokų, grybelių) dauginimąsi ir dėl to gali tekti nutraukti gydymą arba taikyti kitas tinkamas priemones. Būtina iš naujo įvertinti paciento būklę.

Ceftazidimas neturi įtakos fermentinių gliukozės nustatymo šlapime tyrimų duomenims, bet gali šiek tiek veikti (daryti klaidingai teigiamais) tyrimų, kurie pagrįsti vario redukcija, duomenis (*Benedict, Fehling, Clinitest*).

Ceftazidimas neturi įtakos kreatinino nustatymo šarminio pikrato mėginiu tyrimo duomenims.

Ceftazidimo vartojimas susijęs su teigiamu Kumbso mėginiu maždaug 5% pacientų ir tai gali veikti kraujo kryžminio atitikimo tyrimo duomenis.

Vaistinio preparato sudėtyje yra natrio
Šio vaistinio preparato flakone yra 60 mg natrio, tai atitinka 3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis maiste.
Šis vaistas skiriamas ištirpinus - žr. 6.6 skyrių.
Apskaičiuojant bendrą paruošto injekcinio tirpalo natrio kiekį, reikia atsižvelgti į skiediklio natrio kiekį. Norėdami gauti išsamesnės informacijos apie natrio kiekį tirpale, naudojamame gaminiui skiesti, skaitykite naudojamo skiediklio produkto savybes.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik su probenecidu ir furozemidu.

Nefrotoksinių vaistinių preparatų didelių dozių vartojimas kartu gali nepalankiai veikti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

In vitro chloramfenikolis yra ceftazidimo ir kitų cefalosporinų antagonistas. Šio reiškinio klinikinė reikšmė nežinoma, bet jeigu ceftazidimą siūloma vartoti kartu su chloramfenikoliu, reikia atsižvelgti į galimą antagonizmą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Duomenų apie ceftazidimo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui arba postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Biotum skirti vartoti nėščioms moterims galima tik tada, kai nauda persveria riziką.

Žindymas
Nedidelis kiekis ceftazidimo išsiskiria į motinos pieną, bet vartojant gydomąją ceftazidimo dozę, poveikio žindomam kūdikiui nesitikima. Ceftazidimą galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas
Duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis (pvz., galvos svaigimas), kuris gali daryti įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos vartojant į veną yra eozinofilija, trombocitozė, flebitas arba tromboflebitas; po suleidimo į raumenis - viduriavimas, trumpalaikis kepenų fermentų suaktyvėjimas, makulopapulinis išbėrimas arba dilgėlinė, skausmas ir (arba) uždegimas ir teigiamas Kumbso mėginys.

Dažno ir nedažno nepageidaujamo poveikio dažniui nustatyti naudoti remiamų ir neremiamų klinikinių tyrimų duomenys. Viso kito nepageidaujamo poveikio dažnis dažniausiai nustatytas naudojant duomenis, gautus po vaistinio preparato patekimo į rinką, ir labiau atitinka pranešimų dažnį nei tikrąjį dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės	**Dažni**	**Nedažni**	**Labai reti**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos		Kandidamikozė (įskaitant vaginitą ir burnos pienligę)		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija Trombocitozė	Neutropenija Leukopenija Trombocitopenija		Agranuliocitozė Hemolizinė anemija Limfocitozė

Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksija (įskaitant bronchų spazmą ir [arba] hipotenziją) (žr. 4.4 skyrių)
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas Galvos svaigimas		Neurologinės pasekmės[1] Parestezija
Kraujagyslių sutrikimai	Flebitas arba tromboflebitas, vartojant į veną			
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Su antibakterinių vaistinių preparatų vartojimu susijęs viduriavimas ir kolitas[2] (žr. 4.4 skyrių) Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas		Blogo skonio pojūtis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Trumpalaikis vieno ar daugiau kepenų fermentų suaktyvėjimas[3]			Gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Makulopapulinis išbėrimas arba dilgėlinė	Niežulys		Toksinė epidermio nekrolizė Stivenso ir Džonsono sindromas Daugiaformė raudonė Angioneurozinė edema Vaistinio preparato sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)[4]
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Trumpalaikis urėjos koncentracijos, urėjos azoto kraujyje ir (arba) kreatinino koncentracijos serume padidėjimas	Intersticinis nefritas Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas ir (arba) uždegimas po sušvirkštimo į raumenis	Karščiavimas		

Tyrimai	Teigiamas Kumbso mėginys[5]			
[1] Pranešta apie neurologines pasekmes, įskaitant, drebulį, mioklonią, traukulius, encefalopatiją ir komą pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, kuriems Biotum dozė nebuvo tinkamai sumažinta. [2] Viduriavimas ir kolitas gali būti susiję su *Clostridium difficile* ir gali pasireikšti pseudomembraniniu kolitu. [3] ALT (SGPT), AST (SOGT), LHD, GGT, šarminė fosfatazė. [4] Retais atvejais gauta prenešimų, siejančių ceftazidimo vartojimą su DRESS. [5] Ceftazidimo vartojimas susijęs su teigiamu Kumbso mėginiu maždaug 5% pacientų ir tai gali veikti kraujo kryžminio atitikimo tyrimo duomenis.				

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje http://www.vvkt.lt/ esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu http://www.vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas gali turėti neurologinių pasekmių, įskaitant encefalopatiją, traukulius ir komą.

Jeigu pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozė tinkamai nesumažinama, gali atsirasti perdozavimo simptomų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Atliekant hemodializę ar peritoninę dializę ceftazidimo koncentracijos serume gali sumažėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antibakteriniai vaistiniai preparatai, trečios kartos cefalosporinai, ATC kodas – J01DD02.

Veikimo mechanizmas
Ceftazidimas prisijungia prie peniciliną prisijungiančių baltymų (PPB) ir slopina bakterija sienelės sintezę. Todėl nutrūksta ląstelės sienelės (peptidoglikano) biosintezė, pasireiškia bakterijų ląstelės lizė ir ląstelės žūsta.

FK/FD ryšys
Nustatyta, kad svarbiausias cefalosporinų veiksmingumą *in vivo* nurodantis farmakokinetikos/farmakodinamikos rodmuo yra dozavimo intervalo procentinė dalis, kurią neprisijungusios veikliosios medžiagos koncentracijos būna didesnės už mažiausią slopinamąją ceftazidimo koncentraciją (MSK) atskirai numatytai mikroorganizmų rūšiai (t. y. % T > MSK).

Mikroorganizmų atsparumo atsiradimo mechanizmai
Bakterijų atsparumas ceftazidimui gali pasireikšti dėl vieno ar daugiau išvardytų mechanizmų.
- Hidrolizė dėl beta laktamazių poveikio. Ceftazidimas gali būti veiksmingai hidrolizuojamas veikiant plataus spektro beta laktamazėms (PSBL), įskaitant SHV šeimos PSBL ir AmpC fermentus, kurie kai kurių rūšių gramneigiamose bakterijose gali būti sužadinti arba užslopinti.
- Ceftazidimo afiniteto peniciliną prisijungiantiems baltymams sumažėjimas.

- Išorinės membranos nepraeinamumas, dėl kurio mažesnis ceftazidimo kiekis pasiekia peniciliną prisijungiančius baltymus gramneigiamuose mikroorganizmuose.
- Bakterijų šalinimo iš ląstelės siurbliai.

Mikroorganizmų jautrumo ribos
Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komitetas (angl. *the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]*) nustatė toliau nurodytas mažiausių slopinamųjų koncentracijų (MSK) ribas.

Mikroorganizmas	Jautrumo ribos (mg/l)		
	J	**V**	**A**
Enterobakterijos	≤ 1	2-4	> 4
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8[1]	-	> 8
Nuo padermės nepriklausomo jautrumo ribos[2]	≤ 4	8	> 8

J = jautrūs, V = vidutinio jautrumo, A = atsparūs.
[1] Jautrumo ribos, susijusios su gydymu didele doze (2 g x 3).
[2] Nuo padermės nepriklausomo jautrumo ribos nustatytos, daugiausiai remiantis FK/FD duomenimis, ir nepriklauso nuo MSK specifinei mikroorganizmų padermei. Jos taikomos tik toms mikroorganizmų padermėms, kurios nenurodytos lentelėje ar išnašose.

Mikroorganizmų jautrumas
Tam tikrų mikroorganizmų padermių atsparumo paplitimas įvairiose geografinėse vietovėse laikui bėgant skiriasi, taigi rekomenduojama atsižvelgti į vietinę informaciją apie mikroorganizmų atsparumą, ypač gydant sunkias infekcijas. Jeigu būtina, kai atsparumas vietovėje yra toks, kad kyla abejonių dėl vaistinio preparato veiksmingumo gydant kurio nors rūšies infekciją, reikia kreiptis konsultacijos į specialistą.

Dažniausiai jautrios padermės
Gramteigiami aerobai *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Gramneigiami aerobai *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* *Proteus* padermės (kitos) *Providencia* padermės
Padermės, kurių įgytas atsparumas gali kelti problemų

Gramneigiami aerobai *Acinetobacter baumannii*[+] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella* padermės (kitos) *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* padermės *Morganella morganii*
Gramteigiami aerobai *Staphylococcus aureus*[£] *Streptococcus pneumoniae*[££] *Viridans group streptococcus*
Gramteigiami anaerobai *Clostridium perfringens* *Peptostreptococcus* padermės
Gramneigiami anaerobai *Fusobacterium* padermės
Iš prigimties atsparūs mikroorganizmai
Gramteigiami aerobai *Enterococcus* padermės, įskaitant *Enterococcus faecalis* ir *Enterococcus faecium* *Listeria* padermės
Gramteigiami anaerobai *Clostridium difficile*
Gramneigiami anaerobai *Bacteroides* padermės (daugelis *Bacteroides fragilis* padermių yra atsparios).
Kitos *Chlamydia* padermės *Mycoplasma* padermės *Legionella* padermės
[£] Laikoma, kad meticilinui jautrūs *S. aureus* yra iš prigimties mažai jautrūs ceftazidimui. Visi meticilinui atsparūs *S. aureus* yra atsparūs ceftazidimui. [££] Galima tikėtis, kad *S. pneumoniae*, kurie parodė vidutinį jautrumą arba yra atsparūs penicilinui, jautrumas ceftazidimui gali būti bent jau sumažėjęs. [+] Nustatytas didelis atsparumo paplitimas vienoje ar daugiau ES sričių/valstybių/regionų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Suleidus į raumenis 500 mg ir 1 g ceftazidimo dozes, greitai atsirado atitinkamai 18 mg/l ir 37 mg/l didžiausios koncentracijos plazmoje. Praėjus penkioms minutėms po 500 mg, 1 g arba 2 g vaistinio preparato dozės suleidimo į veną švirkštine pompa, koncentracijos plazmoje buvo atitinkamai 46 mg/l, 87 mg/l ir 170 mg/l. Suleidus vieną nuo 500 mg iki 2 g vaistinio preparato dozę į veną ar raumenis, ceftazidimo kinetika yra linijinė.

Pasiskirstymas
Maža ceftazidimo dalis prisijungia prie serumo baltymų (maždaug 10 %). Audiniuose, pavyzdžiui, kauluose, širdyje, tulžyje, skrepliuose, akies skystyje, sinovijos, pleuros ir pilvaplėvės skysčiuose gali atsirasti didesnės už MSK koncentracijos paplitusiems ligų sukėlėjams. Ceftazidimas lengvai prasiskverbia per placentą ir išsiskiria į motinos pieną. Prasiskverbimas per nepažeistą kraujo smegenų

barjerą yra menkas, nesant uždegimo, smegenų skystyje atsiranda mažos ceftazidimo koncentracijos. Vis dėlto smegenų dangalų uždegimo atveju koncentracijos smegenų skystyje būna 4-20 mg/l ar didesnės.

Biotransformacija
Ceftazidimas nemetabolizuojamas.

Eliminacija
Parenteriniu būdu pavartoto vaistinio preparato koncentracijos plazmoje mažėja, pusinės eliminacijos laikas trunka maždaug 2 val. Ceftazidimas šalinamas nepakitęs su šlapimu glomerulų filtracijos būdu. Maždaug 80-90 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu per 24 val. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės šalinama su tulžimi.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija
Eliminacija iš pacientų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu, organizmo sumažėja, todėl dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas nesant inkstų funkcijos sutrikimo įtakos ceftazidimo farmakokinetikai asmenų, kurie vartojo 2 g ceftazidimo dozę į veną kas 8 valandas 5 paras, organizme neturėjo (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai
Klirensas iš senyvų pacientų organizmo sumažėja pirmiausia dėl nuo amžiaus priklausomo kreatinino klirenso per inkstus sumažėjimo. Suleidus vieną arba leidžiant kartotines 2 g dozes į veną švirkštine pompa du kartus per parą 7 paras, vidutinis pusinės eliminacijos periodas iš senyvų 80 metų ar vyresnių pacientų organizmo kito nuo 3,5 val. iki 4 val.

Vaikų populiacija
Ceftazidimo pusinės eliminacijos laikas po 25-30 mg/kg kūno svorio dozių pavartojimo iš prieš laiką ir laiku gimusių naujagimių organizmo pailgėjo 4,5-7,5 valandomis. Vis dėlto nuo 2 mėnesių pusinės eliminacijos laikas buvo suaugusiųjų rodmenų ribose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kancerogeninio poveikio tyrimų su ceftazidimu neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis natrio karbonatas

6.2 Nesuderinamumas

1. Jei reikia vartoti ceftazidimo ir kartu aminoglikozidų (jų poveikis sinergetinis), viename švirkšte ar infuziniame maiše jų tirpalų maišyti negalima, nes abiejų preparatų veiksmingumas gali sumažėti.
2. Jei reikia vartoti ceftazidimo ir kartu vankomicino, šių antibiotikų tirpalų maišyti negalima, nes gali pasireikšti fizinis nesuderinamumas ir atsirasti nuosėdų.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas: 2 metai.
Paruoštas tirpalas
Nustatyta, kad vartoti paruoštas vaistinis preparatas cheminiu ir fiziniu požiūriu 2°C -8°C temperatūroje išlieka stabilus 7 paras bei laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje: 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei paruoštas vartoti vaistinis preparatas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartoninė dėžutė, kurioje yra bespalvio 3 hidrolizinės klasės stiklo flakonas su milteliais ir pakuotės lapelis. Flakonas užkimštas guminiu kamščiu ir užspaustu apsauginiu aliuminio dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tiekiamuose visų dydžių Biotum flakonuose yra sumažintas slėgis. Vaistiniam preparatui tirpstant, atsipalaiduoja anglies dioksidas ir susidaro teigiamas slėgis. Į paruoštame tirpale atsiradusius anglies dioksido burbuliukus galima nekreipti dėmesio.

Tirpinimo instrukcijos
Kokį kiekį tirpiklio reikia pridėti ir kokios koncentracijos tirpalas gaunasi žr. lentelėje, kuri gali būti naudinga, kai reikia paruošti dalinę dozę.

Buteliuko dydis		Kokį kiekį tirpiklio reikia pridėti (ml)	Apytikslė koncentracija (mg/ml)
1 g milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui			
1 g	Į raumenis Į veną švirkštine pompa Į veną infuzija	3 ml 10 ml 50 ml*	260 90 20

* Pastaba. Pridėti reikia per du etapus.

Tirpalo spalva būna nuo šviesiai gelsvos iki gintaro spalvos, priklausomai nuo koncentracijos, tirpiklio ir laikymo sąlygų. Jeigu laikomasi rekomendacijų, tokia spalvų įvairovė nedaro nepalankios įtakos vaistinio preparato veiksmingumui.

Nuo 1 mg/ml iki 40 mg/ml koncentracijų ceftazidimo tirpalas suderinamas su:
- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu;
- M/6 natrio laktato injekciniu tirpalu;
- sudėtiniu natrio laktato injekciniu tirpalu (*Hartmann* tirpalu);
- 5 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 0,225 % natrio chlorido ir 5 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 0,45 % natrio chlorido ir 5 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 0,9 % natrio chlorido ir 5 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 0,18 % natrio chlorido ir 4 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 10 % gliukozės injekciniu tirpalu;
- 10 % dekstrano 40 injekciniu tirpalu 0,9 % natrio chlorido injekciniame tirpale;

- 10 % dekstrano 40 injekciniu tirpalu 5 % gliukozės injekciniame tirpale;
- 6 % dekstrano 70 injekciniu tirpalu 0,9 % natrio chlorido injekciniame tirpale;
- 6 % dekstrano 70 injekciniu tirpalu 5 % gliukozės injekciniame tirpale.

Nuo 0,05 mg/ml iki 0,25 mg/ml koncentracijų ceftazidimo tirpalas suderinamas su intraperitoninės dializės skysčiu (laktatu).

Ceftazidimą, vartojant į raumenis, galima skiesti su 0,5 % ar 1 % lidokaino hidrochlorido injekciniu tirpalu.

Tirpalo, kuris bus leidžiamas švirkštine pompa, paruošimas

1. Švirkšto adata pradurkite flakono uždorį ir įšvirkškite rekomenduojamą tirpiklio kiekį. Vakuumas padės patekti tirpikliui. Ištraukite adatą su švirkštu.
2. Suplakite, kad milteliai ištirptų: atsipalaiduoja anglies dioksidas ir tirpalas maždaug per 1-2 minutes tampa skaidrus.
3. Apverskite flakoną. Paimkite švirkštą su pilnai įstumtu stūmokliu, adata pradurkite flakono uždorį ir įtraukite visą flakone esantį tirpalą į švirkštą (flakono viduje esantis slėgis gali palengvinti ištraukimą). Įsitikinkite, kad adatos galas yra tirpale, o ne tuščioje erdvėje. Ištrauktame tirpale gali būti mažų anglies dioksido burbuliukų. Į juos galima nekreipti dėmesio.

Šiuos tirpalus galima suleisti į veną tiesiogiai arba per infuzijų sistemos vamzdelį, jeigu pacientui leidžiami skysčiai parenteriniu būdu. Ceftazidimas yra suderinamas su daugeliu dažniausiai į veną vartojamų tirpalų.

Infuzinio tirpalo į veną paruošimas iš ceftazidimo injekcinio tirpalo, esančio įprastame buteliuke (mini maišelio ar biuretės tipo rinkinys)

Paruoškite, sunaudodami iš viso 50 ml 1 g flakonai suderinamo tirpiklio kiekį, pridėdami jį per DU etapus, kaip nurodyta toliau.

1. Švirkšto adata pradurkite flakono uždorį ir įšvirkškite 10 ml tirpiklio į 1 g flakonus.
2. Ištraukite adatą ir suplakite flakono turinį, kad gautumėte skaidrų tirpalą.
3. Dujų pašalinimo adatos neįdurkite iki tol, kol vaistinis preparatas neištirpsta. Dujų pašalinimo adata pradurkite flakono uždorį, kad sumažėtų slėgis flakono viduje.
4. Paruoštą tirpalą perkelkite į galutinę vartojimo talpą (pvz., mini-maišelio ar biuretės tipo rinkinį), praskieskite iki ne mažesnio kaip 50 ml tūrio ir sulašinkite infuzija į veną per 15-30 min.

Pastaba. Siekiant išsaugoti vaistinio preparato sterilumą, svarbu neįdurti dujų pašalinimo adatos tol, kol vaistinis preparatas neištirpsta.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street
83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/98/2044/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. rugsėjo mėn. 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. birželio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. sausio 13 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt