

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЦЕФТАЗИДИМ**  
**(CEFTAZIDIME)**

**Склад:**

діюча речовина: ceftazidime (цефтазидим);  
1 флакон містить цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату), 0 г;  
допоміжна речовина: натрію карбонат.

**Лікарська форма.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий або світло-жовтий порошок.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D02.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Цефтазидим – бактерицидний цефалоспориновий антибіотик, що діє на білки-мішені клітинної стінки, механізм дії якого пов'язаний з порушенням синтезу стінок бактеріальної клітини. Існує широкий спектр патогенних штамів і ізолятів, пов'язаних з нозокоміальною інфекцією, сприйнятливих до цефтазидиму *in vitro*, включаючи штами, резистентні до гентаміцину і до інших аміноглікозидів. Досить стійкий до дії більшості β-лактамаз, продукованих як грампозитивними, так і грамнегативними мікроорганізмами. Цефтазидим проявляє високу внутрішню активність *in vitro* і діє в межах вузького діапазону МІК (мінімальна інгібуєча концентрація) відносно більшості збудників інфекцій з мінімальними змінами в МІК на різних рівнях інокулята. В дослідженні *in vitro* доведено, що цефтазидим активний відносно таких мікроорганізмів:

грамнегативні

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.* (інші), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.* (інші), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (включаючи ампіцилінрезистентні штами), *Haemophilus parainfluenzae* (включаючи ампіцилінрезистентні штами);

грампозитивні

*Staphylococcus aureus* (штами, чутливі до метициліну), *Staphylococcus epidermidis* (штами, чутливі до метициліну), *Micrococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* групи В, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus spp.* (виключаючи *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*);

анаеробні

*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* (багато штамів *Bacteroides fragilis* резистентні до препарату).

Цефтазидим не діє *in vitro* на резистентні до метициліну стафілококи, *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* і на багато інших ентерококів, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter spp.* і *Clostridium difficile*.

Дія цефтазидиму і аміноглікозидів при одночасному застосуванні в умовах *in vitro* мала адитивний ефект.

Існують докази синергізму у деяких досліджених штамів. Ця властивість може бути важливою при лікуванні гарячкових станів у пацієнтів з нейтропенією.

**Фармакокінетика.**

Після парентерального введення досягається висока і стійка концентрація цефтазидиму у сироватці крові. Після внутрішньом'язової ін'єкції препарату в дозі 500 мг/г швидко досягається максимальна концентрація у плазмі крові, яка в середньому становить 18 і 37 мг/л відповідно. Через 5 хвилин після внутрішньовенного болюсного введення препарату в дозі 500 мг або 1 г в сироватці крові досягаються концентрації в середньому 46 і 87 мг/л відповідно. Терапевтично ефективні концентрації у сироватці крові зберігаються навіть через 8-12 годин після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Період напіввиведення

становить близько 1,8-2,2 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Цефтазидим не метаболізується в організмі. Препарат виводиться в незміненому вигляді, в активній формі з сечею шляхом клубочкової фільтрації; приблизно 80-90 % дози виводиться з сечею протягом 24 годин. Менше 1 % препарату виводиться з жовчу, що значно обмежує кількість препарату, що потрапляє в кишечник. Концентрація цефтазидиму, що перевищує МПК для більшості поширених патогенних мікроорганізмів, досягається в кістковій тканині, тканинах серця, жовчі, мокроті, внутрішньоочній, синовіальній, плевральній і перитонеальній рідині. Препарат погано проникає через непошкоджений гематоенцефалічний бар'єр, за відсутності запалення концентрація препарату в ЦНС невисока. Проте при запаленні мозкових оболонок концентрація цефтазидиму в ЦНС досягає 4-20 мг/л і вище, що відповідає рівню його терапевтичної концентрації.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами.

Тяжкі інфекції:

- сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт;
- інфекції у хворих зі зниженим імунітетом;
- у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, наприклад з інфікованими опіками.

Інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легенів у хворих на муковісцидоз.

Інфекції ЛОР-органів.

Інфекції сечовивідних шляхів.

Інфекції шкіри та м'яких тканин.

Інфекції травного тракту, жовчних шляхів і черевної порожнини.

Інфекції кісток і суглобів.

Інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

Профілактика: оперативні втручання на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

#### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до цефтазидиму чи цефалоспоринових антибіотиків або до будь-якого інгредієнта препарату.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Цефтазидим не впливає на результати визначення глюкози в сечі ензимними методами і виявляє незначний вплив на результати дослідження при застосуванні методів, заснованих на відновленні міді (Бенедикта, Феллінга, клінітест).

Цефтазидим не впливає на лужно-пікатний метод визначення креатиніну.

Позитивну реакцію Кумбса відзначають приблизно у 5 % пацієнтів, що може впливати на правильність результату визначення групи крові.

Хлорамфенікол *in vitro* є антагоністом цефтазидиму та інших цефалоспоринів. Якщо передбачається одночасне застосування цефтазидиму з хлорамфеніколом, слід враховувати можливість антагонізму.

Як і інші антибіотики, цефтазидим може впливати на мікрофлору кишечника, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів і зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Рекомендується використовувати альтернативні негормональні методи контрацепції.

При одночасному застосуванні цефалоспоринів і аміноглікозидів або сильнодіючих діуретиків, таких як фуросемід, можливий розвиток нефротоксичності. Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію, особливо при призначенні високих доз аміноглікозидів або при тривалій терапії, у зв'язку з потенційною нефротоксичністю і ототоксичністю аміноглікозидних антибіотиків.

#### **Особливості застосування.**

Застосовується тільки в медичних установах.

**Реакції гіперчутливості:** до початку лікування слід виключити наявність в анамнезі пацієнта реакцій гіперчутливості на введення цефтазидиму, інших цефалоспоринових антибіотиків, пеніцилінів або інших

лікарських засобів. З особливою обережністю слід призначати цефтазидим пацієнтам, у яких в анамнезі є алергічна реакція на пеніциліни або інші β-лактамі антибіотики. Цефтазидим слід призначати з особливою обережністю пацієнтам з реакцією гіперчутливості типу I або реакцією гіперчутливості негайного типу на пеніцилін. У разі виникнення алергічної реакції на цефтазидим слід негайно припинити застосування препарату. При виникненні тяжких реакцій гіперчутливості може виникнути потреба у застосуванні адреналіну (епінефрину), гідрокортизону, антигістамінних препаратів і інших засобів невідкладної допомоги.

#### *Функція нирок.*

Одночасне застосування цефалоспоринів у високих дозах і нефротоксичних препаратів (аміноглікозидів або сильнодіючих діуретиків (фуросеміду)) може несприятливо впливати на функцію нирок. При дотриманні рекомендованих доз це мало ймовірно. Немає даних про несприятливий вплив цефтазидиму, який застосовують у звичайних терапевтичних дозах, на функцію нирок.

Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід знижувати згідно зі ступенем порушення функції нирок, щоб уникнути клінічних наслідків підвищення рівнів антибіотика. Повідомлялося про випадки розвитку неврологічних ускладнень, якщо доза не була відповідно знижена (див. розділи „Спосіб застосування та дози” і „Побічні реакції”).

Препарат містить приблизно 50 мг натрію на 1 г цефтазидиму. Це слід брати до уваги пацієнтам, які дотримуються дієт з обмеженим споживанням натрію.

#### *Надмірне збільшення кількості нечутливих мікроорганізмів.*

Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування препаратом Цефтазидим може призвести до надмірного збільшення кількості нечутливих мікроорганізмів (наприклад *Candida*, *Enterococci* і *Serratia spp.*); у цьому випадку необхідне припинення лікування або застосування відповідних заходів. Дуже важливо постійно контролювати стан пацієнта.

#### *Діарея, коліт і псевдомембранозний коліт.*

При застосуванні цефтазидиму можливі діарея, асоційована з антибіотиками, коліт і псевдомембранозний коліт. Цей діагноз слід розглядати у пацієнтів, у яких розвивається діарея під час лікування або після його закінчення. У разі виникнення тяжкої і/або кривавої діареї під час лікування цефтазидимом слід негайно припинити застосування препарату і призначити відповідну терапію.

Цефтазидим слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями, особливо з колітом в анамнезі.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Свідоцтво ембріотоксичної і тератогенної дії цефтазидиму не виявлено, але його слід призначати з обережністю жінкам в перші місяці вагітності і дітям грудного віку.

Застосування в період вагітності можливо тільки в тому випадку, якщо очікувана користь перевищує ризик.

Цефтазидим в невеликій кількості проникає в грудне молоко, тому його слід призначати з обережністю в період годування груддю.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Цефтазидим не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, проте слід брати до уваги можливість виникнення побічних реакцій, таких як запаморочення.

#### *Спосіб застосування та дози.*

Цефтазидим слід застосовувати парентерально. Доза залежить від тяжкості захворювання, чутливості, локалізації та типу інфекції, а також від маси тіла і функції нирок пацієнта. Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість!

#### Дорослі.

У більшості випадків добова доза становить 1-6 г/добу, кожні 8 або 12 годин шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції.

Більшість інфекцій 1 г кожні 8 годин або 2 г кожні 12 годин.

Інфекції сечостатевої системи і менш тяжкі інфекції: 500 мг кожні 12 годин.

Дуже тяжкі інфекції, особливо у хворих з імунодефіцитом, включаючи хворих з нейтропенією: 2 г кожні 8 або 12 годин або 3 г кожні 12 годин.

Із профілактичною метою при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі слід ввести 1 г під час індукції в анестезію, другу дозу вводять у момент видалення катетера з уретри.

#### Хворі літнього віку.

Враховуючи зниження кліренсу цефтазидиму, для хворих літнього віку при гострих інфекціях добова доза не повинна перевищувати 3 г (особливо для пацієнтів віком від 80 років). Тривалість лікування визначається індивідуально.

Муковісцидоз при ускладненні синьогнійної інфекції легенів: від 100 до 150 мг/кг на добу за 3 прийоми. Лікування препаратом слід продовжувати ще 2 дні після зникнення проявів інфекції, однак у разі тяжких інфекцій лікування може бути більш тривалим.

Дорослим з нормальною функцією нирок можна застосовувати дози до 9 г/добу.

#### Немовлята і діти віком від 2 місяців.

30-100 мг/кг на добу за 2-3 прийоми. Дітям при імунодефіциті, муковісцидозі або менінгіті рекомендується вводити дози 150 мг/кг/добу (максимально 6 г/добу) за 3 прийоми.

#### Новонароджені і діти віком до 2 місяців.

Ефективною є доза 25-60 мг/кг на добу, розподілена на 2 прийоми. У новонароджених період напіввиведення цефтазидиму з плазми крові може бути в 3-4 рази більшим, ніж у дорослих.

#### Дозування при порушеній функції нирок.

Цефтазидим виводиться нирками у незміненому вигляді. Тому пацієнтам з порушенням функції нирок дозу потрібно зменшити.

Початкова доза становить 1 г. Визначення підтримувальної дози повинно базуватися на швидкості гломерулярної фільтрації.

Таблиця 1

#### *Рекомендовані підтримувальні дози цефтазидиму при нирковій недостатності*

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Приблизний рівень креатиніну у сироватці крові (мкмоль/л (мг/дл))	Рекомендована одноразова доза цефтазидиму (г)	Частота дозування (год)
>50	<150 (<1,7)	Звичайна доза	
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

Подані значення – рекомендації і, можливо, неточно визначають ниркову функцію у всіх пацієнтів, особливо у немолодих, у яких концентрації креатиніну у сироватці крові можуть переоцінити ниркову функцію.

Для пацієнтів з тяжкими інфекціями, особливо з нейтропенією, які зазвичай отримують від 6 г цефтазидиму щодня, одноразову дозу можна підвищити на 50 % або відповідно підвищити частоту введення. У таких пацієнтів рекомендується контролювати рівень цефтазидиму в плазмі крові, який не повинен перевищувати 40 мг/л.

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

#### Гемодіаліз.

Період напіввиведення цефтазидиму з плазми крові під час гемодіалізу становить 3-5 годин. Після кожного сеансу гемодіалізу слід вводити рекомендовану підтримувальну дозу цефтазидиму, зазначену в таблиці 1.

#### Перитонеальний діаліз.

Цефтазидим можна застосовувати при перитонеальному діалізі в звичайному режимі і при проведенні тривалого амбулаторного перитонеального діалізу.

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

Для пацієнтів з нирковою недостатністю, яким проводиться тривалий артеріовенозний гемодіаліз або високошвидкісна гемофільтрація у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендована доза становить 1 г/добу в декілька прийомів. Для гемофільтрації з низькою швидкістю слід застосовувати такі ж дози, як і при порушенні функції нирок.

Для пацієнтів, яким проводиться веновенозна гемофільтрація та веновенозний гемодіаліз, рекомендації з дозування наведені у таблицях 2 та 3.

Рекомендації з дозування цефтазидиму для пацієнтів, яким проводиться тривала веновенозна гемодіалізація

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримувальна доза (мг) залежно від швидкості ультрафільтрації (мл/хв)*			
	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

\*Підтримувальну дозу слід вводити кожні 12 годин.

Рекомендації з дозування цефтазидиму для пацієнтів, яким проводиться тривалий веновенозний гемодіаліз

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримувальна доза (мг) залежно від швидкості ультрафільтрації (мл/хв)*					
	1,0 л/год			2,0 л/год		
	Швидкість ультрафільтрації (л/год)			Швидкість ультрафільтрації (л/год)		
	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

\*Підтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Введення.

Розчин вводиться після попереднього розведення згідно з приведеними вказівками. Цефтазидим вводиться внутрішньовенно або шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Внутрішньом'язове введення рекомендується проводити у велику м'язову масу, у верхній зовнішній квадрант великого м'яза сідниці або латеральну поверхню стегна.

Ці розчини можна вводити безпосередньо у вену або систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує рідини парентерально.

Приготування розчину.

Інструкції з розбавлення: див. таблицю 4.

Об'єм флакона	Спосіб введення	Необхідна кількість розчинника (мл)	Приблизна концентрація (мг /мл)
1 г	внутрішньом'язово	3	260
1 г	внутрішньовенно	10	90

Розчинення слід проводити в два етапи (див. нижче).

Цефтазидим сумісний з найчастіше вживаними розчинами для внутрішньовенного введення. Однак не слід застосовувати як розчинник натрію бікарбонат для ін'єкцій (див. розділ "Несумісність").

Колір розчину варіює від яскраво-жовтого до бурштинового залежно від концентрації, розчинника і умов зберігання.

Для одноразового застосування. Залишки препарату слід викинути. Розводити безпосередньо перед застосуванням.

Відповідно до фармацевтичної практики, краще використовувати свіжоприготований розчин. Якщо це неможливо, розчин слід використати протягом 24 годин за умови зберігання його в холодильнику (2-8 °С) після розведення з будь-яким з нижченаведених розчинників.

Розчинник	Концентрація
Вода для ін'єкцій EP	70 мг/мл & 280 мг/мл
0,5 % ін'єкція лідокаїну ВР* (тільки для в/м застосування)	260 мг/мл
1,0 % ін'єкція лідокаїну ВР* (тільки для в/м застосування)	280 мг/мл
Бактеріостатична вода для ін'єкцій USP	250 мг/мл
0,9 % фізіологічний розчин для ін'єкцій ВР	до 250 мг/мл
5 % глюкоза для в/в інфузії ВР	до 40 мг/мл

\* Цефтазидим, розведений лідокаїном, не можна застосовувати:

- для внутрішньовенного введення;
- дітям віком до 12 років;
- пацієнтам з алергічною реакцією на лідокаїн;
- пацієнтам з блокадою серця;
- пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю.

#### Рекомендований метод приготування розчинів.

1. Вколоти голку шприца через кришку флакона і ввести рекомендований об'єм розчинника. Вийняти голку шприца.
2. Струснути флакон для розчинення: вуглекислий газ вивільняється і приблизно через 1-2 хвилини розчин стає прозорим.
3. Перевернути флакон. При повністю введеному поршні шприца вставити голку через кришку флакона. Набрати увесь розчин у шприц, при цьому голка весь час повинна бути повністю у розчині. Допускається наявність бульбашок вуглекислого газу.

*Примітка.* Для забезпечення стерильності препарату дуже важливо не вставляти голку через кришку флакона до розчинення препарату.

#### *Діти.*

Застосовують дітям з перших днів життя.

#### **Передозування.**

Передозування може призвести до неврологічних ускладнень, таких як енцефалопатія, судоми і кома.

Концентрацію цефтазидиму в плазмі крові можна знизити шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Лікування: симптоматичне.

#### **Побічні реакції.**

Класифікація частоти виникнення побічних реакцій: дуже поширені (>1/10); поширені (>1/100 <1/10); непоширені (>1/1000 <1/100); рідко поширені (>1/10000 <1/1000); дуже рідко поширені (<1/10000), невідомо (не може бути оцінено через відсутність даних).

*Інфекції і інвазії:* непоширені – кандидоз (включаючи вагініт і кандидозний стоматит).

*З боку крові і лімфатичної системи:* поширені – еозинофілія і тромбоцитоз; непоширені – лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія; дуже рідко поширені – лімфоцитоз, гемолітична анемія і агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* дуже рідко поширені – анафілаксія (включаючи бронхоспазм і/або артеріальну гіпотензію).

*З боку центральної нервової системи:* непоширені – запаморочення, головний біль; дуже рідко поширені – парестезії; невідомо – повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, міоклонія, судоми, енцефалопатія і кома у хворих з нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно знижена.

*Судинні порушення:* поширені – флебіт або тромбофлебіт в місці введення препарату.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* поширені – діарея; непоширені – нудота, блювання, біль у животі, коліт; дуже рідко поширені – порушення смаку.

Як і в результаті застосування інших цефалоспоринів, коліт може проявлятися як псевдомембранозний, пов'язаний з *Clostridium difficile*.

*З боку гепатобіліарної системи:* поширені – транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛДГ, гамма-глутамілтрансфераза, ЩФ); дуже рідко поширені – жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені – макулопапульозне висипання або кропив'янка; непоширені – свербіж; дуже рідко поширені – ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* дуже рідко поширені – інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

*Загальні реакції і порушення в місці введення:* поширені – біль і/або запалення в місці внутрішньом'язової ін'єкції; рідко поширені – пропасниця.

*Лабораторні показники:* поширені – позитивний тест Кумбса; непоширені – як і при застосуванні деяких інших цефалоспоринів, іноді відзначалося транзиторне підвищення рівня сечовини, азоту сечовини і/або креатиніну у плазмі крові.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

**Несумісність.**

Цефтазидим менш стабільний у розчині натрію бікарбонату для ін'єкцій, ніж в інших розчинах для внутрішньовенного введення. Тому він не рекомендується як розчинник.

Цефтазидим та аміноглікозиди не слід змішувати в одній інфузійній системі або шприці.

При додаванні до розчину цефтазидиму розчину ванкоміцину можливе утворення осаду, тому рекомендується промивати інфузійні системи і внутрішньовенні катетери між використанням цих препаратів.

**Упаковка.** По 1 г порошку у флаконі; по 1, по 5 або по 50 флаконів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Лекхім-Харків».

Виробництво з пакування *in bulk* фірми-виробника Квілу Фармацевтікал Ко., Лтд., Китай.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 61115, м. Харків, вул. 17-го Парт'їзду, 36.