

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕФТУМ® (CEFTUM)

Склад:

діюча речовина: ceftazidime;

1 флакон містить цефтазидиму для ін'єкцій стерильного (стерильна суміш цефтазидиму пентагідрату та натрію карбонату безводного) у перерахуванні на цефтазидим – 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або білого з кремуватим відтінком кольору з специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальний засіб для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. Код АТХJ01D D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтазидим – це бактерицидний цефалоспориновий антибіотик, механізм дії якого пов'язаний з порушенням синтезу стінок бактеріальної клітини. Має високу активність відносно широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій, включаючи штами, резистентні до гентаміцину та до інших аміноглікозидів. Дуже стійкий до дії більшості β -лактамаз, що продукуються як грампозитивними, так і грамнегативними мікроорганізмами. Цефтазидим має високу активність *in vitro* та діє у межах вузького діапазону МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) проти більшості збудників інфекцій. У дослідженнях *in vitro* було показано, що при застосуванні препарату у поєднанні з аміноглікозидними антибіотиками спостерігається адитивний ефект, а в експериментах з деякими штамами були зареєстровані і явища синергізму.

При дослідженні *in vitro* було доведено, що цефтазидим проявляє активність проти наступних мікроорганізмів.

Грамнегативні. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp. (включаючи *Ps. pseudomallei*), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включаючи *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganellamorganii* (*Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurellamultocida*, *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* (β -гемолітичні стрептококи групи А), *Streptococcus* групи В (*Strept. agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus* spp. (включаючи *Streptococcus faecalis*).

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

Цефтазидим не діє *in vitro* проти резистентних до метициліну стафілококів, *Streptococcus faecalis* і багатьох інших ентерококів, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* spp. та *Clostridium difficile*.

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 близько 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 екскретується у грудне молоко. Препарат погано проникає крізь неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, при відсутності запалення концентрація препарату у ЦНС низька. 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 в сироватці крові. Період напіввиведення становить близько 2 годин. Препарат виводиться у незмінному стані в активній формі із сечею шляхом гломерулярної фільтрації; приблизно 80-90 % дози виводиться із сечею протягом 24 годин. У пацієнтів з 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 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).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.

Гіперчутливість до цефтазидиму пентагідрату або до будь-якого інгредієнта препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування високих доз цефалоспоринів та нефротоксичних препаратів, таких як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики (наприклад, фуросемід), може несприятливо впливати на функцію нирок. Досвід клінічного застосування цефтазидиму показав, що при дотриманні рекомендованого дозування це явище мало ймовірно.

Хлорамфенікол *in vitro* є антагоністом цефтазидиму та інших цефалоспоринів. Клінічне значення цього явища невідоме, проте якщо пропонується одночасне застосування препарату Цефтум з хлорамфеніколом, слід врахувати можливість антагонізму.

Як і інші антибіотики, Цефтум може впливати на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Цефтазидим не впливає на результати визначення глюкозуриї ензимними методами, проте невеликий вплив на результати аналізу може спостерігатись при застосуванні методів відновлення міді (Бенедикта, Фелінга, Клінітест).

Цефтазидим не впливає на лужнопікатний метод визначення креатиніну.

Особливості застосування.

До початку лікування потрібно встановити, чи була у пацієнта в анамнезі реакція гіперчутливості до цефтазидиму, цефалоспоринів, пеніцилінів або до інших препаратів.

З особливою обережністю слід призначати цефтазидим пацієнтам, у яких в анамнезі була алергічна реакція на пеніциліни або інші β-лактамі антибіотики. У випадку виникнення алергічної реакції на цефтазидим необхідно негайно припинити застосування препарату. Тяжкі реакції гіперчутливості можуть вимагати застосування адреналіну, гідрокортизону, антигістамінних препаратів та інших засобів невідкладної допомоги.

Немає даних, що цефтазидим несприятливо впливає на функцію нирок у звичайних терапевтичних дозах. Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід зменшувати відповідно до ступеня ураження нирок.

Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, коли доза не була відповідно зменшена.

Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування препаратом Цефтум може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад *Candida*, *Enterococci*); у цьому випадку може бути необхідним припинення лікування або вживання інших необхідних заходів.

Дуже важливо постійно контролювати стан хворого.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів і пеніцилінів широкого спектра дії, деякі раніше чутливі штами *Enterobacter* spp. і *Serratia* spp. можуть стати резистентними під час лікування цефтазидимом. У таких випадках слід періодично виконувати дослідження на чутливість.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо наявності ембріотоксичної та тератогенної дії цефтазидиму відсутні, але, як і інші препарати, його слід призначати з обережністю жінкам під час перших місяців вагітності та дітям грудного віку.

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

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

Не описана.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії із застосуванням цефтазидиму необхідно виключити наявність у пацієнта непереносимості препарату, зробивши шкірну пробу. Доза залежить від тяжкості захворювання, чутливості, локалізації та типу інфекції, а також від віку та функції нирок пацієнта.

Дорослі. У більшості випадків добова доза становить від 1 до 6 г за 2-3 застосування шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції.

Інфекції сечостатевої системи і менш тяжкі інфекції: 500 мг-1 г кожні 12 годин.

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

Дуже тяжкі інфекції, особливо у хворих на імунодефіцит, включаючи хворих на нейтропенію: 2 г кожні 8 або 12 годин або 3 г кожні 12 годин.

Муковісцидоз у поєднанні із синьогнійною інфекцією легенів: від 100 до 150 мг/кг на добу за 3 застосування.

Загалом лікування препаратом слід продовжувати ще 2 дні після зникнення проявів інфекції, однак у разі тяжких інфекцій лікування може бути тривалим.

Застосування дози до 9 г на добу дорослим з нормальною функцією нирок не спричинило будь-яких ускладнень.

При застосуванні для профілактики при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі слід ввести 1 г під час індукції в анестезію. Другу дозу вводити у момент видалення катетера.

Немовлята і діти віком від 2 місяців

30-100 мг/кг на добу за 2-3 застосування. Дітям з імунодефіцитом, муковісцидозом або хворим на менінгіт рекомендується вводити дози до 150 мг/кг/добу (максимально 6 г на добу) за 3 прийоми.

Новонароджені (0-2 місяці)

25-60 мг/кг/добу у вигляді 2 ін'єкцій. У новонароджених період напіввиведення цефтазидиму із сироватки крові може бути у 3-4 рази довший, ніж у дорослих.

Хворі 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. Тривалість лікування визначається індивідуально.

Дозування при порушеній функції нирок

Цефтазидим виводиться нирками у незмінному стані, тому для пацієнтів з порушенням функції нирок доза повинна бути зменшена. Початкова доза повинна становити 1 г. Визначення підтримуючої дози повинно базуватися на швидкості гломерулярної фільтрації.

Рекомендовані підтримуючі 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

Для пацієнтів із тяжкими інфекціями одноразову дозу можна збільшити на 50 % або відповідно збільшити частоту введення. Для таких пацієнтів рекомендується контролювати рівень цефтазидиму в сироватці 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 із сироватки крові під час гемодіалізу становить від 3 до 5 годин. Після кожного сеансу гемодіалізу слід вводити підтримуючу дозу цефтазидиму, яка рекомендується у таблиці, наведеній вище.

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 діалізної рідини).

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

Для пацієнтів, яким проводиться вено-венозна гемофільтрація та вено-венозний гемодіаліз, рекомендації з дозування наведені у таблицях.

Рекомендації з дозування цефтазидиму для пацієнтів, яким проводиться тривала вено-венозна гемофільтрація

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

^аПідтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Рекомендації з дозування цефтазидиму для пацієнтів, яким проводиться тривалий вено-венозний гемодіаліз

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

^аПідтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Введення.

Цефтум слід вводити внутрішньовенно або шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

Рекомендованими ділянками для внутрішньом'язового введення є верхній зовнішній квадрант великого сідничного м'яза або латеральна частина стегна.

Розчини цефтазидиму можна вводити безпосередньо у вену або в систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує рідини парентерально.

Інструкція з приготування. Цефтум сумісний з найчастіше вживаними розчинами для внутрішньовенного введення. Розчини слід готувати безпосередньо перед введенням.

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

*Примітка. Розчинення слід проводити в два етапи (див. текст).

Цефтум сумісний з більшістю широкоживаних розчинів для внутрішньовенного введення. Однак не слід застосовувати як розчинник натрію бікарбонат для ін'єкцій (див. «Несумісність»).

Цефтазидим у концентраціях від 1 мг/мл до 40 мг/мл сумісний з такими розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду; М/6 розчин натрію лактату; розчин Хартмана; 5 % розчин глюкози; 0,225 % розчин натрію хлориду у 5 % розчині глюкози; 0,45 % розчин натрію хлориду у 5 % розчині глюкози; 0,9 % розчин натрію хлориду у 5 % розчині глюкози; 0,18 % розчин натрію хлориду у 4 % розчині глюкози; 10 % розчин глюкози; 10 % розчин глюкози 40 у 0,9 % розчин натрію хлориду; 10 % розчин глюкози 40 у 5 % розчині глюкози; 6 % розчин декстрану 70 у 0,9 % розчині натрію хлориду; 6 % розчин декстрану 70 у 5 % розчині глюкози.

Цефтазидим у концентраціях від 0,05 мг/мл до 0,25 мг/мл сумісний з рідиною для інтраперитонеального діалізу (лактатом).

Цефтазидим для внутрішньом'язового введення можна розчиняти у 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду. У цьому випадку слід зробити шкірну пробу на переносимість лідокаїну. У разі застосування лідокаїну як розчинника, необхідно враховувати інформацію з безпеки лідокаїну.

Ефективність обох препаратів зберігається при змішуванні цефтазидиму у дозі 4 мг/мл з такими речовинами: гідрокортизон (гідрокортизону натрію фосфат) 1 мг/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду або 0,5 % розчині глюкози; цефуроксим (цефуроксим натрію) 3 мг/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду; клоксацилін (клоксацилін натрію) 4 мг/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду; гепарин 10 МО/мл або 50 МО/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду; калію хлорид 10 мекв/л або 40 мекв/л у 0,9 % розчині натрію хлориду. Вміст флакона препарату Цефтум 1 г, розчинений у 3 мл води для ін'єкцій, можна додати у кількості 1,5 мл до розчину метронідазолу (500 мг у 100 мл), при цьому обидва препарати зберігають свою активність.

Приготування розчинів для внутрішньом'язової або внутрішньовенної болюсної ін'єкції

1. Вколоти голку шприца через кришку флакона і ввести рекомендований об'єм розчинника.
2. Вийняти голку шприца та струшувати флакон до отримання прозорого розчину.
3. Перевернути флакон. При повністю введеному поршні шприца вставити голку у флакон. Набрати весь розчин у шприц, при цьому голка весь час повинна бути у розчині. На маленькі бульбашки вуглекислого газу можна не зважати.

Приготування розчинів для внутрішньовенної інфузії.

1. Вколоти голку шприца через кришку флакона і ввести 10 мл розчинника.
2. Вийняти голку шприца та струшувати флакон до отримання прозорого розчину.
3. Вставити голку для повітря через кришку у флакон для послаблення внутрішнього тиску у флаконі.
4. Не виймаючи голку для повітря, додати ще 40 мл розчинника. Вийняти голку для повітря, струснути флакон і налагодити систему для інфузій як зазвичай.

Примітка. Щоб забезпечити стерильність препарату, дуже важливо не вставляти голку для повітря через кришку до розчинення препарату.

Діти. Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Передозування може призвести до неврологічних ускладнень, таких як енцефалопатія, судоми і кома. Концентрацію цефтазидиму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу. Симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

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

З боку кровоносної та лімфатичної систем: еозинофілія, тромбоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз, гемолітична анемія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: анафілаксія (включаючи бронхоспазм та/або гіпотензію).

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезії. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, міоклонія, судоми, енцефалопатія та кома у пацієнтів із нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно зменшена.

Судинні порушення: флебіт або тромбофлебіт у місці введення препарату.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, біль у животі, коліт, порушення смаку. Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, коліт може бути пов'язаний з *Clostridium difficile* і може проявлятися у вигляді псевдомембранозного коліту.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

З боку гепатобіліарної системи: транзиторне підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, лужна фосфатаза), жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин: макулопапульозний висип або кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади та розлади у місці введення: біль та/або запалення у місці внутрішньовенної ін'єкції, гарячка.

Лабораторні показники: позитивний тест Кумбса; як і при застосуванні деяких інших цефалоспоринів, інколи спостерігалось транзиторне підвищення рівня сечовини крові, азоту сечовини крові та/або креатиніну в сироватці крові.

Позитивна реакція Кумбса спостерігається у близько 5 % пацієнтів, що може впливати на визначення групи крові.

Термін придатності. 2 роки.

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

Несумісність.

Цефтум 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.

Спостерігалися випадки утворення осаду, коли до розчину цефтазидиму додавали ванкомцин, тому рекомендується промивати інфузійні системи та внутрішньовенні катетери між використанням цих препаратів.

Упаковка. По 1,0 г у флаконах. По 10 флаконів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.