

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛОРАЗІД
(FLORAZIDE)

Склад:

діюча речовина: цефтазидим;

1 флакон містить цефтазидиму (у формі цефтазидиму пентагідрату) 1 г або 2 г;

допоміжна речовина: натрію карбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальний засіб для системного застосування. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Цефтазидим пригнічує синтез клітинної стінки бактерій у результаті взаємодії з пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ). Це призводить до порушення біосинтезу клітинної стінки (пептидоглікану), що призводить до лізису і загибелі бактеріальних клітин.

ФК/ФД відношення

Для цефалоспоринів найбільш важливим фармакокінетично-фармакодинамічним (ФК – ФД) індексом, що корелює з ефективністю *in vivo*, є відсоток від інтервалу дозування, при якому незв'язана концентрація залишається вище мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) цефтазидиму для окремих видів-мішеней (тобто % Т > МІК).

Механізм резистентності

Бактеріальна стійкість до цефтазидиму може бути зумовлена одним або декількома з наступних механізмів:

- гідроліз бета-лактамазами. Цефтазидим може бути ефективно гідролізований бета-лактамазами з розширеним спектром дії (ESBLs), включаючи сімейство ESBLs SHV і ферменти AmpC, які можуть індукуватися або стабільно пригнічуватися у деяких аеробних грамнегативних бактерій;
- зниження спорідненості пеніцилінзв'язуючих білків з цефтазидимом;
- непроникність зовнішньої мембрани, яка обмежує доступ цефтазидиму до білків крові, що зв'язують пеніцилін, у грамнегативних організмів;
- бактеріальний ефлюксий насос.

Граничні значення при визначенні чутливості

Граничні значення для мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST)

Бактерія	Граничні значення (мг/л)		
	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2-4	> 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 ¹	–	> 8
Граничні значення, не пов'язані з видами ²	≤ 4	8	> 8

S — чутливий, I — помірно чутливий, R — стійкий.

¹ Граничні значення стосуються терапії високими дозами (2 г × 3).

² Граничні значення, не пов'язані з видами, були визначені в основному на основі даних ФК/ФД і не залежать від розподілу МІК конкретних видів бактерій. Вони призначені для застосування тільки до видів, які не згадані у таблиці.

Мікробіологічна чутливість

Поширеність набутої резистентності окремих видів може варіювати географічно та з часом, тому бажано отримувати місцеву інформацію щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за порадою до спеціаліста, якщо місцева поширеність резистентності є такою, що користь від застосування лікарського засобу, щонайменше при деяких типах інфекцій, є сумнівною.

Чутливі види

Грампозитивні аероби

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Грамнегативні аероби

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria meningitidis

Pasteurella multocida

Proteus mirabilis

Proteus spp. (інші)

Providencia spp.

Види, які можуть набувати резистентності

Грамнегативні аероби

Acinetobacter baumannii

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella spp. (інші)

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

Morganella morganii

Грампозитивні аероби

*Staphylococcus aureus**

*Staphylococcus pneumoniae***

Viridans group streptococcus

Грампозитивні анаероби

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus spp.

Грамнегативні анаероби

Fusobacterium spp.

Резистентні мікроорганізми

Грампозитивні аероби

Enterococcus spp., включно з *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium*

Listeria spp.

Грампозитивні анаероби

Clostridium difficile

Грамнегативні анаероби

Bacteroides spp. (більшість штамів *Bacteroides fragilis* стійкі)

Інші

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

* *Staphylococcus aureus* метицилінчутливий, має слабку видову стійкість до цефтазидиму. Усі резистентні до метициліну *S. aureus* є стійкими до цефтазидиму.

** Можна очікувати, що *Staphylococcus pneumoniae*, які проявляють помірну чутливість або стійкі до пеніциліну, демонструють щонайменше знижену сприйнятливість до цефтазидиму.

Високі показники резистентності спостерігалися в одній або декількох областях/країнах/регіонах у межах ЄС.

Фармакокінетика.

Абсорбція

У пацієнтів після внутрішньом'язової ін'єкції цефтазидиму 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 в середньому 46, 87 і 170 мг/л відповідно. Кінетика цефтазидиму лінійна у межах одноразової дози 0,5–2 г після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Концентрація цефтазидиму, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (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. Лікарський засіб погано проникає крізь неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, при відсутності запалення концентрація препарату у центральній нервовій системі невелика. Однак при запаленні мозкових оболонок концентрація цефтазидиму у центральній нервовій системі становить 4–20 мг/л і вище, що відповідає рівню його терапевтичної концентрації.

Біотрансформація

Цефтазидим не метаболізується в організмі.

Виведення

Після парентерального введення рівні у плазмі крові знижуються з періодом напіврозпаду близько 2 годин. Цефтазидим виводиться у незміненому стані в активній формі із сечею шляхом гломерулярної фільтрації; приблизно 80–90 % дози виводиться із сечею протягом 24 годин. Менше 1 % засобу виводиться з жовчю.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

У пацієнтів із порушенням функції нирок елімінація цефтазидиму знижується, тому дозу слід зменшувати (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Наявність легкої та помірної дисфункції печінки не впливала на фармакокінетику цефтазидиму у пацієнтів, яким вводили лікарський засіб у дозі 2 г внутрішньовенно кожні

8 годин протягом 5 днів за умови, що ниркова функція не була порушена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку

Зниження кліренсу, що спостерігається у пацієнтів літнього віку, було зумовлено головним чином віковим зниженням ниркового кліренсу цефтазидиму. Середнє значення періоду напіввиведення засобу у пацієнтів літнього віку (від 80 років) становить 3,5–4 години як після одноразового застосування, так і після тривалого застосування

(протягом 7 днів) у дозі 2 г двічі на добу внутрішньовенно (болюсно).

Діти

Період напіввиведення цефтазидиму збільшується у недоношених і доношених новонароджених з 4,5 до 7,5 години після застосування дози 25–30 мг/кг. Проте у пацієнтів віком від 2 місяців період напіввиведення знаходиться у межах діапазону для дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Лікування бактеріємії, що виникає у пацієнтів у результаті будь-якої з наведених вище інфекцій.

Цефтазидим можна застосовувати для лікування пацієнтів 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 «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

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

Призначати препарат слід згідно з існуючими офіційними рекомендаціями щодо призначення

антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

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.

Одночасне застосування високих доз препарату з нефротоксичними лікарськими засобами може негативно впливати на функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Цефтазидим не впливає на результати визначення глюкозурії ензимними методами, проте невеликий вплив на результати аналізу може спостерігатися при застосуванні методів відновлення міді (Бенедикта, Фелінга, Клінітест).

Цефтазидим не впливає на лужнопікратний метод визначення креатиніну.

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомляли про тяжкі та часом летальні реакції гіперчутливості. У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефтазидимом слід негайно припинити та вжити відповідних невідкладних заходів.

Перед початком лікування слід визначити у пацієнта наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до цефтазидиму, цефалоспоринових антибіотиків або інших бета-лактамних антибіотиків. З обережністю препарат призначати пацієнтам, у яких були не тяжкі реакції гіперчутливості на інші бета-лактамні антибіотики.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

При лікуванні цефтазидимом, з частотою «невідомо», повідомлялося про виникнення тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індуковану лікарськими засобами

еозинофілію з системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку.

Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за реакціями з боку шкіри.

При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, цефтазидим слід негайно відмінити та розглянути можливість альтернативного лікування.

Якщо у пацієнта розвинулась серйозна реакція, така як ССД, ТЕН, DRESS або ГГЕП під час застосування цефтазидиму, лікування цефтазидимом не можна поновлювати в жодному разі.

Спектр дії

Цефтазидим має обмежений спектр антибактеріальної активності. Він не прийнятний для застосування як монотерапія при деяких типах інфекцій, якщо тільки збудник та його чутливість до цього препарату невідомі або існує велика вірогідність того, що можливий збудник буде чутливим до лікування цефтазидимом. Це особливо важливо, коли вирішується питання про лікування пацієнтів з бактеріємією, бактеріальним менінгітом, інфекціями шкіри та м'яких тканин та інфекціями кісток та суглобів. Крім того, цефтазидим чутливий до гідролізу деякими бета-лактамазами з розширеним спектром дії. Тому при виборі цефтазидиму для лікування слід враховувати інформацію про розповсюдження мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази з розширеним спектром дії.

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.

Псевдомембранозний коліт

При застосуванні антибіотиків повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту, що може бути від легкого до такого, що загрожує життю. Це слід мати на увазі при встановленні такого діагнозу у пацієнтів, у яких виникла діарея під час або після застосування антибіотика. У разі тривалої та значної діареї або виникнення абдомінальних спазмів лікування слід негайно припинити, провести подальше обстеження пацієнта та, якщо необхідно, призначити специфічне лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.

Функція нирок

Одночасне лікування високими дозами цефалоспоринів і нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики (наприклад фуросемід), може несприятливо впливати на функцію нирок. Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід зменшувати відповідно до ступеня ураження нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок рекомендований ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності лікарського засобу. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, коли доза не була відповідно зменшена (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів

Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування цефтазидимом може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад *Candida*, *Enterococci*); у цьому випадку може бути необхідним припинення лікування або вжиття інших необхідних заходів. Дуже важливо постійно контролювати стан пацієнта.

Вплив на лабораторні показники

Цефтазидим не впливає на результати ензимних методів визначення глюкозурії, але незначною мірою може впливати на результати при використанні методик, що базуються на відновленні міді (Бенедикта, Фелінга, «Клінітест»): можуть бути отримані хибнопозитивні результати.

Цефтазидим не впливає на результат дослідження рівня креатиніну із застосуванням лужного пікрату.

Приблизно у 5 % пацієнтів, які отримували цефтазидим, мав місце позитивний тест Кумбса. Це явище може перешкоджати пробі на перехресну сумісність крові.

Вміст натрію

Лікарський засіб у своєму складі містить натрій (1 флакон з 1 г цефтазидиму – 52 мг (2,3 ммоль) натрію), що слід враховувати при лікуванні пацієнтів, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо лікування цефтазидимом вагітних обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Призначати препарат вагітним слід тільки тоді, коли користь від його застосування переважає можливий ризик.

Годування груддю

Цефтазидим екскретується у грудне молоко у невеликих кількостях, але при застосуванні терапевтичних доз впливу на немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, не очікується. Цефтазидим можна застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Немає доступних даних.

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

Відповідних досліджень не проводили. Але виникнення таких побічних реакцій як запаморочення може вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Таблиця 1

Інтермітуюче введення	
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 з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	
ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	1-2 г кожні 8 годин або 12 годин
профілактики інфекційних ускладнень при операціях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція)	1 г під час індукції в анестезію, 1 г у момент видалення катетера
хронічний середній отит	1-2 г кожні 8 годин
злоякісний зовнішній отит	
Постійна інфузія	
Інфекція	Доза, що вводиться
фебрильна нейтропенія	Вводиться навантажувальна доза 2 г з подальшим 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 з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	

¹ У дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок застосування 9 г на добу не призводило до виникнення побічних реакцій.

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

Діти з масою тіла < 40 кг

Таблиця 2

Немовлята та діти віком > 2 місяців та з масою тіла < 40 кг	Інфекція	Звичайна доза
Інтермітуюче введення		
	ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	100-150 мг/кг маси тіла/добу за 3 прийоми, максимально 6 г на добу
	хронічний середній отит	
	зловиякісний зовнішній отит	
	нейтропенія у дітей	150 мг/кг маси тіла/добу за 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/добу за 3 прийоми, максимально 6 г на добу
	ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
	ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
	перитоніт, пов'язаний з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	
	Постійна інфузія	
	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 з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	
Немовлята та діти віком ≤ 2 місяців	Інфекція	Звичайна доза
Інтермітуюче введення		
	Більшість інфекцій	25-60 мг/кг маси тіла/добу за 2 прийоми ¹

¹У 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 немовлятам та дітям 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 пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю немає. Клінічних досліджень з участю пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не проводилося. Рекомендується ретельний клінічний нагляд щодо ефективності та безпеки застосування.

Ниркова недостатність

Цефтазидим виводиться нирками у незміненому стані. Тому пацієнтам із порушеннями функції нирок дозу слід зменшити.

Початкова доза повинна становити 1 г. Визначення підтримувальної дози повинно базуватися на кліренсі креатиніну.

Рекомендовані підтримувальні дози цефтазидиму при нирковій недостатності – інтермітуюче введення

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Таблиця 3

Кліренс креатиніну, мл/хв	Приблизний рівень креатиніну у сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Рекомендована одноразова доза цефтазидиму, г	Інтервал введення, 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 у сироватці крові.

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

Діти з масою тіла < 40 кг

Таблиця 4

Кліренс креатиніну, мл/хв**	Приблизний рівень креатиніну* у сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Рекомендована індивідуальна доза мг/кг маси тіла	Інтервал введення, 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 у сироватці крові розрахований відповідно до рекомендацій і може точно не відповідати рівню зменшення функції нирок у всіх пацієнтів з нирковою недостатністю.

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

Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування.

Рекомендовані підтримувальні дози цефтазидиму при нирковій недостатності – постійна інфузія

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Таблиця 5

Кліренс креатиніну, мл/хв	Приблизний рівень креатиніну у сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Інтервал введення, години
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Вводиться навантажувальна доза 2 г з подальшим постійним інфузійним введенням від 1 до 3 г кожні 24 години
30-16	200-350 (2,3-4)	Вводиться навантажувальна доза 2 г з подальшим постійним інфузійним введенням 1 г кожні 24 години

≤ 15	> 350 (4-5,6)	Не досліджувалося
-----------	--------------------	-------------------

Вибір дози слід проводити з обережністю. Рекомендується ретельний клінічний нагляд щодо ефективності та безпеки 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.

Якщо дітям із порушенням функції нирок необхідно застосувати 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 підтримувальну дозу цефтазидиму, що рекомендується у таблицях 6 та 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 та 7.

Рекомендації з дозування цефтазидиму пацієнтам, яким проводиться тривала веновенозна гемофільтрація

Таблиця 6

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримувальна 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

^aПідтримувальну дозу слід вводити кожні 12 годин.

Рекомендації з дозування цефтазидиму пацієнтам, яким проводиться тривалий веновенозний гемодіаліз

Таблиця 7

Резидуальна функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)	Підтримувальна 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

^aПідтримувальну дозу слід вводити кожні 12 годин.

-

Введення.

Цефтазидим вводити внутрішньовенно ін'єкційно або інфузійно, 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 у систему для внутрішньовенних інфузій, якщо пацієнт отримує рідини парентерально.

Доза залежить від тяжкості захворювання, чутливості, локалізації та типу інфекції, а також від віку та функції нирок пацієнта.

Інструкція з приготування розчину

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

Флакони всіх розмірів виробляють під зниженим тиском. По мірі розчинення препарату виділяється діоксид вуглецю і тиск у флаконі підвищується. На невеликі бульбашки діоксиду

вуглецю у розчиненому препараті можна не зважати.

Таблиця 8

Доза та спосіб введення		Необхідна кількість розчинника (мл)	Приблизна концентрація (мг/мл)
1 г	Внутрішньом'язово	3	260
	Внутрішньовенний болюс	10	90
	Внутрішньовенна інфузія	50*	20
2 г	Внутрішньовенний болюс	10	170
	Внутрішньовенна інфузія	50*	40

*Розчинення слід проводити у два етапи (див. текст).

Колір розчину варіює від світло-жовтого до бурштинового залежно від концентрації, розчинника та умов зберігання. При дотриманні рекомендацій дія препарату не залежить від варіацій його забарвлення.

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 та 5 % розчин глюкози; 0,45 % розчин натрію хлориду та 5 % розчин глюкози; 0,9 % розчин натрію хлориду та 5 % розчин глюкози; 0,18 % розчин натрію хлориду та 4 % розчин глюкози; 10 % розчин глюкози; 10 % розчин глюкози 40 та 0,9 % розчин натрію хлориду; 10 % розчин глюкози 40 та 5 % розчин глюкози; 6 % розчин декстрану 70 та 0,9 % розчин натрію хлориду; 6 % розчин декстрану 70 та 5 % розчин 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.

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 для ін'єкцій або 0,5 % розчині глюкози; цефуроксим (цефуроксим натрію) 3 мг/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій; клоксацилін (клоксацилін натрію) 4 мг/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій; гепарин 10 МО/мл або 50 МО/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій; калію хлорид 10 мекв/л або 40 мекв/л у 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій.

Вміст флакона Флоразиду 1 г, розчинений у 1,5 мл води для ін'єкцій, можна додати 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 струсити 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 (флакони 1 г та 2 г) у 2 етапи

1. Вколоти голку шприца через кришку флакона і ввести 10 мл розчинника.
2. Вийняти голку шприца та струсити флакон до отримання прозорого розчину.
3. Не вставляти голку для повітря до повного розчинення препарату. Вставити голку для повітря через кришку у флакон для послаблення внутрішнього тиску у флаконі.
4. Додати отриманий розчин до системи для внутрішньовенної інфузії, створивши загальний об'єм розчину щонайменше 50 мл, та використати для внутрішньовенної інфузії протягом 15-30 хвилин.

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

Після відновлення

Після відновлення лікарський засіб зберігає хімічну та фізичну стабільність упродовж 8 годин при температурі 25 °С.

З точки зору мікробіологічної чистоти розчин слід використати негайно. Якщо не використати негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання розчину до моменту застосування покладається на того, хто застосовує цей лікарський засіб. Якщо відновлення не відбувалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах, розчин слід зберігати не довше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

Після розведення:

Після розведення лікарський засіб зберігає хімічну та фізичну стабільність упродовж 8 годин при температурі 25 °С.

З точки зору мікробіологічної чистоти розчин слід використати негайно після відновлення і розведення. Якщо не використано негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання розчину до моменту застосування покладається на того, хто застосовує цей лікарський засіб. Якщо розчинення не відбувалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах, розчин слід зберігати не довше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С.

Діти.

Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Передозування може призвести до неврологічних ускладнень, таких як енцефалопатія, судоми і кома. Симптоми передозування можуть виникнути у пацієнтів із нирковою недостатністю, якщо не зменшити у них відповідно дозу (див розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Концентрацію цефтазидиму у сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями є еозинофілія, тромбоцитоз, флебіт або тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні, діарея, транзиторне підвищення печінкових ферментів, макулопапульозний висип або кропив'янка, біль та/або запалення після внутрішньом'язової ін'єкції, позитивний тест Кумбса.

У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлено у порядку зменшення їх серйозності.

Побічні ефекти були класифіковані за частотою їх виникнення – від дуже частих до нечастих, а також за органами і системами: дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ та $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ та $< 1/100$; рідко $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$; дуже рідко $< 1/10000$; частота невідома.

Інфекції та інвазії

Нечасто – кандидоз (включаючи вагініт і кандидозний стоматит).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Часто – еозинофілія та тромбоцитоз.

Нечасто – лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія.

Частота невідома – лімфоцитоз, гемолітична анемія та агранулоцитоз.

З боку імунної системи

Частота невідома – анафілаксія (включаючи бронхоспазм та/або артеріальну гіпотензію)

(див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи

Нечасто – запаморочення, головний біль.

Частота невідома – неврологічні ускладнення¹, 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.

З боку судин

Часто – флебіт або тромбофлебіт у місці введення препарату.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто – діарея.

Нечасто – асоційована з антибіотиком діарея та коліт² (див. розділ «Особливості застосування»), біль у животі, нудота, блювання.

Частота невідома – порушення смаку.

З боку гепатобіліарної системи

Часто – транзиторне підвищення рівня одного або кількох печінкових ферментів³.

Частота невідома – жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто – макулопапульозний висип або кропив'янка.

Нечасто – свербіж.

Частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса—Джонсона, поліморфна еритема, ангіоневротичний набряк, реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS—синдром)⁴, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

З боку сечовидільної системи

Нечасто – транзиторне підвищення рівня сечовини крові, азоту сечовини в крові та/або креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часто – біль та/або запалення у місці внутрішньом'язової ін'єкції.

Нечасто – гарячка.

Лабораторні показники

Часто – позитивний тест Кумбса⁵.

¹ Повідомляли про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, міоклонія, судоми, енцефалопатія та кома, у хворих із нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно зменшена.

- 2 Діарея і коліт можуть бути пов'язані з *Clostridium difficile* і можуть проявлятися у вигляді псевдомембранозного коліту.
- 3 Аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ).
- 4 Були рідкісні повідомлення, коли DRESS-синдром асоціювався з цефтазидимом.
- 5 Позитивна реакція Кумбса спостерігається приблизно у 5 % пацієнтів, що може перешкоджати пробі на перехресну сумісність крові.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин можна зберігати не більше 8 годин при температурі не вище 25 °С і не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °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.

Спостерігалися випадки утворення осаду, коли до розчину цефтазидиму додавали

ванкоміцин. Тому рекомендується промивати інфузійні системи та внутрішньовенні катетери між використанням цих двох препаратів.

Упаковка. Порошок у скляному флаконі, що закривається гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з компонентом фліп-оф, по одному флакону в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ананта Медікеар Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Чак 17 МЛ, Агро фуд парк Роуд, РІІКО Індастріал Еріа, Удіог Віхар, Шріганганагар-335002 (Раджастан), Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.