

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЗАЦЕФ
(ZACEF)

Назва:

Активна речовина: цефтазидим;

кожний флакон містить 1 г цефтазидиму (у вигляді цефтазидиму пентагідрату стерильного у перерахунок на 100 % сухий цефтазидим);

Додаткові речовини: натрію карбонат.

Фармацевтична форма.

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактами. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Цефтазидим.
ATC J01D D02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цефтазидим призначений для лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими до нього мікроорганізмами:

- тяжкі інфекції: сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт;
- інфекції у пацієнтів зі зниженим імунітетом, у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, наприклад з інфікованими опіками;
- інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції легенів у пацієнтів з муковісцидозом;
- інфекції ЛОР-органів;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів і черевної порожнини;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.

Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до β -лактамних антибіотиків.
- Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.
- Підвищена чутливість до цефтазидиму пентагідрату або до компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

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

Діти.

Початкова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції.

При інфекції сечостатевого тракту і менш тяжкі інфекції: 500 мг-1 г кожні 12 годин.

При більш тяжкій інфекції: 1 г кожні 8 годин або 2 г кожні 12 годин.

При дуже тяжкій інфекції, особливо у пацієнтів з імунodefіцитом, нейтропенією: 2 г кожні 8 або 3 г кожні 12 годин.

муковісцидоз у поєднанні з синьогнійною інфекцією легенів: від 100 до 150 мг/кг на добу за введення.

застосування дози до 9 г на добу дорослим із нормальною функцією нирок не спричиняло будь-яких ускладнень.

Профілактика при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі: слід ввести 1 г під час операції в анестезію. Другу дозу вводити у момент видалення катетера з уретри.

Дітям віком від 2 місяців.

Доза 100 мг/кг на добу за 2-3 прийоми. Дітям з імунodefіцитом, муковісцидозом чи менінгітом рекомендується вводити дози до 150 мг/кг/добу (максимально 6 г на добу) за 3 введення.

Лікування препаратом слід продовжувати протягом ще як мінімум 48-72 години після зникнення клінічних симптомів захворювання та/або за результатами бактеріологічного аналізу, але при цьому перебігу інфекційних захворювань можлива триваліша терапія.

Дітям віком до 2 місяців.

Доза 100 мг/кг/добу за 2 прийоми. У новонароджених період напіввиведення цефтазидиму із сироватки крові може бути у 3-4 рази довший, ніж у дорослих.

Лікувати літнього віку.

Застосовуючи зниження кліренсу цефтазидиму, для цих пацієнтів добова доза не повинна перевищувати 3 г, особливо для пацієнтів віком від 80 років.

Зниження функції нирок.

Цефтазидим виводиться нирками у незміненому вигляді, тому для цієї групи пацієнтів дозу слід зменшити.

Разова доза повинна становити 1 г. Визначення підтримуючої дози має базуватися на функції гломерулярної фільтрації.

Рекомендовані підтримуючі дози цефтазидиму при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну, мл/хв	Прибл. рівень креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л (мг/дл)	Рекомендована разова доза цефтазидиму, г	Кратність введення (години)
> 50	< 150 (< 1,7)	Звичайна доза	
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

Для пацієнтів із тяжкими інфекціями разову дозу можна збільшити на 50 % або збільшити частоту введення. У таких пацієнтів рекомендується контролювати рівень цефтазидиму в сироватці крові, який не повинен перевищувати 40 мг/л.

При зниженні значення кліренсу креатиніну слід скоригувати відповідно до площі поверхні тіла або маси тіла.

Гемодіаліз.

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

Після кожного сеансу гемодіалізу слід вводити підтримуючу рекомендовану дозу цефтазидиму (див. вище таблицю).

Перитонеальний діаліз.

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

При внутрішньовенному застосуванні цефтазидим можна включати до діалізної рідини (звичай від 125 до 250 мг на 2 л діалізної рідини).

пацієнтів з нирковою недостатністю, яким проводиться тривалий артеріовенозний гемодіаліз високошвидкісна гемофільтрація, рекомендована доза становить 1 г на добу у вигляді однократної дози або за кілька прийомів. Для низькошвидкісної гемофільтрації слід розраховувати дози, як і при порушенні функції нирок.

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

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

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

Примітка. Підтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

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

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

Примітка. Підтримуючу дозу слід вводити кожні 12 годин.

Дення.

цеф вводити внутрішньовенно або шляхом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

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

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

Інструкція для приготування.

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

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

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

Розчин варіює від світло-жовтого до бурштинового залежно від концентрації, розчинника та способу зберігання. При дотриманні рекомендацій дія препарату не залежить від варіацій його зберігання.

Цефтазидим у концентраціях від 1 мг/мл до 40 мг/мл сумісний з такими розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду; розчин Гартмана; 5 % розчин глюкози; 0,225 % розчин натрію хлориду у 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 декстрану 40 у 0,9 % розчині натрію хлориду; 10 % розчин декстрану 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 перитонеального діалізу (лактатом).

Цефтазидим для внутрішньом'язового введення розчиняти у 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну. Ефективність обох препаратів зберігається при змішуванні цефтазидиму у дозі 4 мг/мл з такими розчинами: 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; рин 10 МО/мл або 5 МО/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду; калію хлорид 10 мекв/л або 10 мекв/л у 0,9 % розчині натрію хлориду.

Підготовка розчинів для внутрішньом'язової або внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Потрібно голку шприца через кришку флакона ввести рекомендований об'єм розчинника.

Витягнути голку шприца та струшувати флакон до отримання прозорого розчину.

Не повернути флакон. При повністю введеному поршні шприца вставити голку у флакон. Витягти голку шприца з розчину, при цьому голка весь час повинна знаходитись у розчині.

Підготовка розчинів для внутрішньовенної інфузії.

Потрібно голку шприца через кришку флакона ввести 10 мл розчинника.

Витягнути голку шприца та струшувати флакон до отримання прозорого розчину.

Введений розчин додати до флакона більшого об'єму. Загальний об'єм інфузійного розчину становить 50 мл.

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

Побічні реакції.

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

Імунна та лімфатична системи: еозинофілія, тромбоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз, гемолітична та апластична анемії, агранулоцитоз, геморагії.

Серцева система: анафілаксія (включаючи бронхоспазм та/або артеріальну гіпотензію).

Центральна нервова система: запаморочення, головний біль, парестезії. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремор, міоклонія, судоми, енцефалопатія та кома у пацієнтів з нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно знижена.

Кровоносна система: флебіт або тромбофлебіт в місці введення препарату.

Шлунково-кишковий тракт: діарея, нудота, блювання, біль у животі, коліт (в т.ч. псевдомембранозний коліт), зниження смаку.

Печінково-біліарна система: транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛАТ, АсАТ, ГГТ, ГГТ, лужна фосфатаза), жовтяниця.

Скірна та підшкірна клітковина: макулопапульозні висипання, кропив'янка, медикаментозна свербіж, ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, місцевий епідермальний некроліз.

Судинна система: інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

Місцеві реакції і порушення в місці введення: біль та/або запалення в місці внутрішньом'язової ін'єкції.

Психічні розлади: сплутаність свідомості, галюцинації.

лабораторні показники: позитивний тест Кумбса (спостерігається приблизно у 5 % пацієнтів, може впливати на визначення групи крові). Як і при застосуванні інших цефалоспоринів, не відзначалося транзиторне підвищення рівня сечовини, азоту сечовини та/або креатиніну у крові.

Дозування.

Симптоми: можливі неврологічні ускладнення, такі як енцефалопатія, судоми і кома.
Концентрацію цефтазидиму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.
Лікування: симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

На основі експериментальних даних щодо ембріотоксичної та тератогенної дії цефтазидиму немає, але слід призначати з обережністю жінкам під час перших місяців вагітності.
Цефтазидим у невеликих кількостях проникає у грудне молоко, тому при необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям. З обережністю слід застосовувати препарат для лікування новонароджених дітей.

Близькості застосування.

На початку лікування потрібно встановити наявність у пацієнта в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до цефтазидиму, цефалоспоринів, пеніцилінів або інших ліків.
З підвищеною обережністю слід призначати цефтазидим пацієнтам, у яких в анамнезі була алергічна реакція на пеніциліни або інші бета-лактамі антибіотики. У випадку виникнення алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування препарату. Тяжкі реакції підвищеної чутливості можуть вимагати застосування адреналіну, антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів та інших засобів невідкладної допомоги.
Під час лікування високими дозами цефалоспоринів і нефротоксичними препаратами, такими як міноглікозиди або високоактивні діуретики (наприклад, фуросемід), може несприятливо впливати на функцію нирок. При дотриманні рекомендованого дозування це явище не ймовірно. Немає даних щодо несприятливого впливу цефтазидиму на функцію нирок у терапевтичних дозах.
Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід зменшувати залежно від ступеня ураження нирок. Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування препаратом може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад, *Candida albicans*); у цьому випадку слід припинити застосування препарату та вжити інші необхідні заходи. Дуже важливо постійно контролювати стан хворого.
При застосуванні інших цефалоспоринів і пеніцилінів, деякі раніше чутливі штами *Staphylococcus aureus* та *Serratia spp.* можуть стати резистентними під час лікування цефтазидимом. У таких випадках слід періодично виконувати дослідження чутливості.

Вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з важкими механізмами.

Не слід враховувати можливість виникнення у деяких пацієнтів запаморочення, судом, тому під час лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з важкими потенційно небезпечними механізмами, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

протоксичні препарати: сумісне лікування високими дозами цефалоспоринів і протоксичних лікарських засобів, таких як *аміноглікозиди* або *сильнодіючі діуретики* (наприклад, *фуросемід*) може негативно вплинути на функцію нирок. При потребі комбінованого лікування слід контролювати функцію нирок протягом усього курсу терапії (також див. розділ «сумісність»).

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

Арини – при одночасному застосуванні можливе підвищення їх антикоагулянтного ефекту.

Інші антибіотики, цефтазидим може вплинути на флору кишечника, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та ефективності комбінованих *оральних контрацептивів*. Таким чином, рекомендується застосовувати альтернативні негормональні методи контрацепції.

Бенецид – уповільнюється екскреція цефтазидиму, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в крові.

Вакцина проти тифу – застосування антибактеріальних препаратів слід уникати за три дні до та після пероральної вакцини від черевного тифу.

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

Цефтазидим не впливає на лужно-пікатний метод визначення креатиніну.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Цефтазидим – 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 ванкоміну 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.

Цефтазидим виявляє активність проти таких мікроорганізмів:

Грамнегативні:

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas spp.* (включаючи *Ps. pseudomallei*), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включаючи *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *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. agalacticae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus spp.* (виключаючи *Streptococcus faecalis*);

Анаеробні:

Clostridium 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* та інших ентерококів, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter spp.* та *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика.

Концентрації в сироватці крові пацієнтів після внутрішньом'язової ін'єкції 500 мг та 1 г цефтазидиму швидко досягаються

максимальні пікові концентрації 18 мг/л і 37 мг/л відповідно. Через п'ять хвилин після

внутрішньовенного болюсного введення 500 мг, 1 г або 2 г цефтазидиму у сироватці крові

досягаються концентрації в середньому 46, 87 або 170 мг/л відповідно. Терапевтично ефективні

концентрації залишаються в сироватці крові навіть через 8-12 годин після внутрішньовенного та

внутрішньом'язового введення. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Концентрація цефтазидиму, що перевищує МІК для більшості розповсюджених патогенних мікроорганізмів, досягається у таких тканинах і середовищах як: кістки, серце, жовч, перитоніальна, внутрішньоочна, синовіальна, плевральна та перитонеальна рідини. Цефтазидим швидко проникає крізь плаценту та екскретується у грудне молоко. Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, при відсутності запалення концентрація препарату у ЦНС мала. 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 вільна концентрація цефтазидиму в сироватці крові. Період напіввиведення становить приблизно 2 години. Препарат виводиться у незміненому вигляді, в активній формі з сечею шляхом гломерулярної фільтрації; приблизно 80-90 % дози – протягом 24 годин. У пацієнтів з порушенням функції нирок елімінація цефтазидиму знижується, тому дозу слід зменшувати. Лише 1 % препарату виводиться з жовчю, що значно обмежує кількість препарату, яка потрапляє у кишечник.

фармацевтичні характеристики.

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

Сумісність.

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.

Уникайте утворення осаду, якщо до розчину цефтазидиму додати *ванкоміцин*. Тому рекомендується промивати інфузійні системи та внутрішньовенні катетери між застосуванням двох препаратів.

Цефтазидим не можна змішувати в одній ємкості з іншими антибіотиками.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Розчин зберігає стабільність при температурі 25 °С протягом 10 годин, при температурі не вище 18 °С – 24 години, при температурі до 4 °С – 7 днів.

З точки зору мікробіологічної точки зору готовий до застосування препарат необхідно використати негайно. У випадку, коли це неможливо, допускається зберігання препарату не довше 24 годин при температурі не вище 8 °С.

Упаковка. По 1 г у флаконі. По 1 флакону; по 1 флакону в пачці; по 5 флаконів у касеті, 1 касета в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження. Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.