

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗАЦЕФ
(ZACEF)

Склад:

діюча речовина: цефтазидим;

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

допоміжна речовина: натрію карбонат.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Цефтазидим.

Код АТХ J01D D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Цефтазидим – бактерицидний цефалоспориновий антибіотик, механізм дії якого пов'язаний із порушенням синтезу стінок бактеріальної клітини. Має високу активність щодо 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 виявляє високу активність *in vitro* та діє у межах вузького діапазону мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) 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.*, *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* (β-гемолітичні стрептококи групи А), *Streptococcus* групи В (*Streptococcus agalacticae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus spp.* (виключаючи *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 цефтазидиму швидко досягаються середні пікові концентрації 18 мг/л і 37 мг/л відповідно. Через 5 хвилин після внутрішньовенного болюсного введення 500 мг, 1 г або 2 г цефтазидиму у сироватці крові досягаються концентрації в середньому 46 мг/л, 87 мг/л або 170 мг/л відповідно. Терапевтично ефективні концентрації залишаються в сироватці крові навіть через 8-12 годин після внутрішньовенного або 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: 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 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 та стійка концентрація цефтазидиму в сироватці крові. Період напіввиведення становить приблизно 2 години. Препарат виводиться у незмінену вигляді в активній формі із сечею шляхом гломерулярної фільтрації, приблизно 80-90 % дози – протягом 24 годин. У пацієнтів з порушеннями 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 наведених нижче інфекцій у дорослих та дітей, включаючи новонароджених:

- внутрішньолікарняна пневмонія;
- інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз;
- бактеріальний менінгіт;
- хронічний середній отит;
- злюкисний 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 хворих із нейтропенією та гарячкою, що виникають у результаті бактеріальної інфекції.

Цефтазидим можна застосовувати для профілактики інфекційних ускладнень при операціях на передміхуровій залозі (трансуретральна резекція).

При призначенні цефтазидиму слід враховувати його антибактеріальний спектр, спрямований головним чином проти грамнегативних аеробів (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

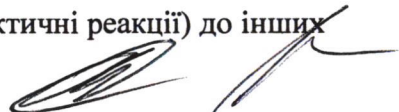
Цефтазидим слід застосовувати з іншими антибактеріальними засобами, якщо очікується, що ряд мікроорганізмів, що спричинили інфекцію, не підпадають під спектр дії цефтазидиму.

Призначати препарат слід згідно з існуючими офіційними рекомендаціями щодо призначення антибактеріальних засобів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до цефтазидиму пентагідрату або до інших компонентів препарату.
- Підвищена чутливість до цефалоспоринових антибіотиків.
- Наявність в анамнезі тяжкої гіперчутливості (наприклад, анафілактичні реакції) до інших

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



β-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нефротоксичні препарати: сумісне лікування високими дозами цефалоспоринів і нефротоксичних 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 «Несумісність»).

Хлорамфенікол in vitro є антагоністом цефтазидиму та інших цефалоспоринів. Клінічне значення цього явища невідоме, проте при одночасному застосуванні препарату Зацеф з *хлорамфеніколом* слід враховувати можливість антагонізму.

Кумарини: при одночасному застосуванні можливе підвищення їх антикоагулянтного ефекту.

Як і інші антибіотики, цефтазидим може вплинути на флору кишечника, що призводить до зниження реабсорбції естрогенів та ефективності комбінованих *пероральних контрацептивів*. Таким чином, рекомендується застосовувати альтернативні негормональні методи контрацепції.

Пробенецид: уповільнюється екскреція цефтазидиму, що сприяє його кумуляції, тривалому підвищенню концентрації препарату в крові.

Вакцина проти тифу: застосування антибактеріальних препаратів слід уникати за 3 дні до та після застосування пероральної вакцини від черевного тифу.

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

Цефтазидим не впливає на лужно-пікротний метод визначення креатиніну.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

Як і при застосуванні інших β-лактамних антибіотиків, повідомлялося про тяжкі та іноді летальні реакції гіперчутливості. У випадку виникнення алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування препарату. Тяжкі реакції гіперчутливості можуть вимагати застосування адреналіну, антигістамінних препаратів, кортикостероїдів та інших засобів невідкладної допомоги.

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

Тяжкі шкірні побічні реакції

У зв'язку з лікуванням цефтазидимом повідомлялося про виникнення з частотою «невідомо» тяжких шкірних побічних реакцій (ТШПР), включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індуковану лікарськими засобами еозинофілію із 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 реакцій з боку шкіри і ретельно спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення таких ознак і симптомів.

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 антибактеріальної активності

Цефтазидим має обмежений спектр антибактеріальної активності. Він не підходить для застосування як монотерапія для лікування деяких типів інфекцій, за винятком випадків, коли збудник документально підтверджений та відомо, що він чутливий до цього препарату або існує велика імовірність того, що найбільш вірогідний збудник буде чутливим до лікування цефтазидимом. Це особливо важливо, коли вирішується питання про лікування пацієнтів з бактеріємією, бактеріальним менінгітом, інфекціями шкіри та м'язів, інфекціями кісток та суглобів. Крім того, цефтазидим чутливий до гідролізу деякими β-лактамазами із розширеним

реєстраційного досьє

спектром дії. Тому при виборі цефтазидиму для лікування слід враховувати інформацію про розповсюдження мікроорганізмів, що продукують β-лактамази із розширеним спектром дії.

Порушення функції нирок

Одночасне лікування високими дозами цефалоспоринів і нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або високоактивні діуретики (наприклад, фуросемід), може негативно впливати на функцію нирок. При дотриманні рекомендованого дозування це явище малоймовірне. Немає даних щодо негативного впливу цефтазидиму на функцію нирок при застосуванні його у звичайних терапевтичних дозах.

Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід зменшувати залежно від ступеня ураження нирок. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, коли доза не була відповідно зменшена.

Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів

Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування препаратом Зацеф може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад, *Candida*, *Enterococci*). У цьому випадку слід припинити застосування препарату та вжити інші необхідні заходи. Дуже важливо постійно контролювати стан пацієнта.

Як і при застосуванні інших цефалоспоринів і пеніцилінів, деякі раніше чутливі штами *Enterobacter spp.* та *Serratia spp.* можуть стати резистентними під час лікування цефтазидимом. У таких випадках слід періодично проводити дослідження чутливості.

Псевдомембранозний коліт

При застосуванні антибіотиків були повідомлення про випадки псевдомембранозного коліту різного ступеня тяжкості від легкого до такого, що загрожує життю. Тому важливо зважити на можливість цього діагнозу пацієнтам, у яких виникла діарея під час або після застосування антибіотика. У разі тривалої та значної діареї або якщо у пацієнта виникають абдомінальні спазми, лікування слід негайно припинити, провести подальше обстеження пацієнта та за необхідності призначити специфічне лікування *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.

Вміст натрію

Зацеф у своєму складі містить натрій: 1 флакон з 1 г цефтазидиму ~ 51 мг натрію, що слід враховувати при лікуванні пацієнтів, які знаходяться на натрій-контрольованій дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Цефтазим екскретується у грудне молоко у невеликих кількостях, але при застосуванні терапевтичних доз впливу на немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, не очікується. Цефтазидим можна застосовувати у період годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Дорослі та діти ≥ 40 кг

Таблиця 1

<i>Інтермітуюче введення</i>	
Інфекція	Доза, що вводиться
інфекції дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз	100-150 мг/кг маси тіла/на добу кожні 8 годин,

узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

фебрильна нейтропенія	максимально до 9 г на добу ¹
внутрішньолікарняна пневмонія	2 г кожні 8 годин
бактеріальний менінгіт	
бактеріємія*	1-2 г кожні 8 годин
інфекції кісток і суглобів	
ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	
ускладнені інтраабдомінальні інфекції	
перитоніт, пов'язаний з безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом	1-2 г кожні 8 або 12 годин
ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	
профілактика 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
злюкисний зовнішній отит	
<i>Постійна інфузія</i>	
Інфекція	Доза, що вводиться
фебрильна нейтропенія	Вводиться навантажувальна доза 2 г з наступним 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 препарату на добу не спричиняло побічних реакцій.	

Діти < 40 кг

Таблиця 2

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

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє