

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтазидим-МІР 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
Ceftazidim-MIP 1 g powder for solution for injection/infusion

Цефтазидим-МІР 2 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
Ceftazidim-MIP 2 g powder for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150170171
Разрешение №	11-2952726-05-2015
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефтазидим-МІР 1 g: 1 флакон съдържа 1 g цефтазидим (ceftazidime) като пентахидрат (as pentahydrate).

Цефтазидим-МІР 2 g: 1 флакон съдържа 2 g цефтазидим (ceftazidime) като пентахидрат (as pentahydrate).

Помощно вещество с известно действие:

Цефтазидим-МІР 1 g: Натриев карбонат, съответстващ на около 52 mg натрий за флакон.

Цефтазидим-МІР 2 g: Натриев карбонат, съответстващ на около 104 mg натрий за флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Цефтазидим-МІР 1 g: прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Цефтазидим-МІР 2 g: прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял или бледожълт прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Цефтазидим-МІР е показан за лечение на изброените по-долу инфекции при възрастни и деца, включително и новородени (от раждането):

- Нозокомиална пневмония;
- Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза;
- Бактериален менингит;
- Хроничен гноен отит на средното ухо;
- Злокачествен отит на външното ухо;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани;
- Усложнени вътрекоремни инфекции;
- Инфекции на костите и ставите;
- Перитонит, свързан с диализа при пациенти с продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Лечение на пациенти с бактериемия, която се развива във връзка със, или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Цефтазидим може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Цефтазидим може да се използва за пери-оперативна профилактика на инфекции на пикочните



пътища при пациенти, при които се прави трансуретрална резекция на простата (TURP).

Изборът на цефтазидим трябва да се направи, като се вземе предвид антибактериалния му спектър, който се ограничава главно до аеробни Грам-отрицателни бактерии (вж. точки 4.4 и 5.1).

Цефтазидим трябва да се прилага в комбинация с други антибактериални средства, когато вероятните бактериални причинители не попадат в неговия спектър на действие.

Трябва да се обърне внимание на официалните препоръки за правилна употреба на антибактериални средства.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Таблица 1: Възрастни и деца  $\geq 40$  kg

Приложение на отделни дози	
Инфекция	Доза за приложение
Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза	100 до 150 mg/kg/дневно, на всеки 8 часа, максимална доза 9 g дневно <sup>1</sup>
Фебрилна неутропения	2 g на всеки 8 часа
Нозокомиална пневмония	
Бактериален менингит	
Бактериемия*	
Инфекции на костите и ставите	1-2 g на всеки 8 часа
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	
Усложнени вътрекоремни инфекции	
Перитонит, свързан с диализа при пациенти на CAPD	
Усложнени инфекции на пикочните пътища	1-2 g на всеки 8 часа или 12 часа
Пери-оперативна профилактика за трансуретрална резекция на простата (TURP)	1 g при въвеждане в анестезия и втора доза при премахване на катетъра
Хроничен супуративен отит на средното ухо	1 g до 2 g на всеки 8 часа
Злокачествен отит на външното ухо	
Непрекъснатата инфузия	
Инфекция	Доза на приложение
Фебрилна неутропения	Натоварваща доза от 2 g, последвана от непрекъснатата инфузия от 4 до 6 g на всеки 24 h <sup>1</sup>
Нозокомиална пневмония	
Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза	
Бактериален менингит	
Бактериемия*	
Инфекции на костите и ставите	
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	
Усложнени вътрекоремни инфекции	
Перитонит, свързан с диализа при пациенти на CAPD	
<sup>1</sup> При възрастни с нормална бъбречна функция 9 g/дневно са прилагани без нежелани лекарствени реакции.	
* * Когато е свързана със, или се подозира, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени в точка 4.1.	

Таблица 2: Деца  $< 40$  kg

Кърмачета и малки деца $> 2$ месеца и деца $< 40$ kg	Инфекция	Обичайна доза
--	----------	---------------

<b>Приложение на отделни дози</b>		
	Усложнени инфекции на пикочните пътища	100-150 mg/kg/дневно, разделени на три дози, максимална доза 6 g/дневно
	Хроничен супуративен отит на средното ухо	
	Злокачествен отит на външното ухо	
	Деца с неутропения	150 mg/kg/дневно, разделени на три дози, максимална доза 6 g/дневно
	Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза	
	Бактериален менингит	
	Бактериемия*	
	Инфекции на костите и ставите	100-150 mg/kg/дневно, разделени на три дози, максимална доза 6 g/дневно
	Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	
	Усложнени вътрекоремни инфекции	
	Перитонит, свързан с диализа при пациенти на CAPD	
<b>Непрекъсната инфузия</b>		
	Фебрилна неутропения	Натоварваща доза от 60-100 mg/kg, последвана от непрекъсната инфузия от 100-200 mg/kg/дневно, максимална доза 6 g/дневно
	Нозокомиална пневмония	
	Бронхопулмонални инфекции при кистична фиброза	
	Бактериален менингит	
	Бактериемия*	
	Инфекции на костите и ставите	
	Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	
	Усложнени вътрекоремни инфекции	
	Перитонит, свързан с диализа при пациенти на CAPD	
<i>Новородени и кърмачета ≤ 2 месеца</i>	<i>Инфекция</i>	<i>Обичайна доза</i>
<b>Приложение на отделни дози</b>		
	Повечето инфекции	25-60 mg/kg/дневно, разделено на две дози <sup>1</sup>
<sup>1</sup> При новородени и кърмачета ≤ 2 месеца, серумният полуживот на цефтазидим може да е три до четири пъти по-висок от този при възрастни. * Когато е свързана със, или се подозира, че е свързана с някоя от инфекциите, изброени в точка 4.1.		

#### Педиатрична популация

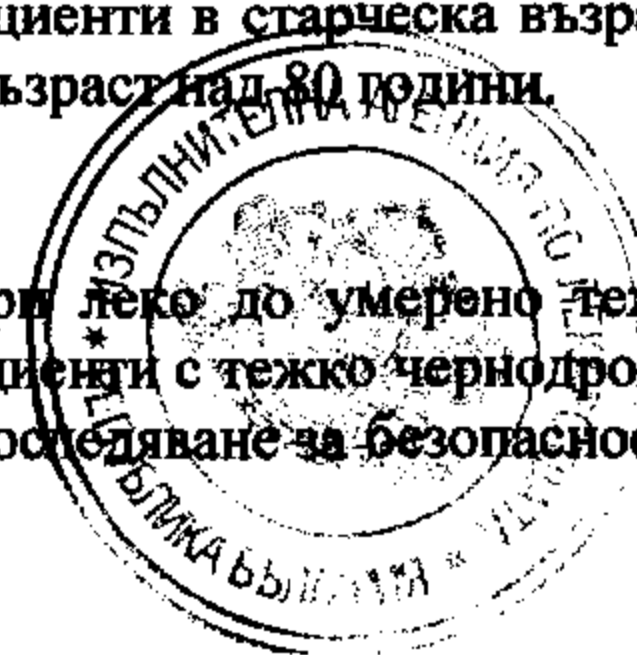
Безопасността и ефикасността на цефтазидим, приложен като непрекъсната инфузия при новородени и кърмачета на ≤ 2 месеца, не са установени.

#### Пациенти в старческа възраст

Поради възрастово обусловения намален клирънс на цефтазидим при пациенти в старческа възраст, дневната доза обикновено не трябва да превишава 3 g при пациентите на възраст над 80 години.

#### Чернодробно увреждане

Наличните данни не показват необходимост от корекция на дозата при леко до умерено тежко увреждане на чернодробната функция. Няма данни от проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане (също вж. точка 5.2). Препоръчва се внимателно клинично проследяване за безопасност и ефикасност.



**Бъбречно увреждане**

Цефтазидим се екскретира непроменен през бъбреците. Поради тази причина, при пациенти с увредена бъбречна функция дозата трябва да бъде намалена (също вж. точка 4.4).

Трябва да се започне с начална натоварваща доза от 1 g. Поддържащата доза трябва да се основава на креатининовия клирънс.

**Таблица 3: Препоръчителни поддържащи дози на Цефтазидим-MIP при бъбречно увреждане – интермитентна инфузия**

*Възрастни и деца ≥ 40 kg*

Креатининов клирънс (ml/min)	Приблизителни стойности на серумния креатинин $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Препоръчително еднократно дозиране на цефтазидим (g)	Интервал на дозиране (на часове)
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

При пациенти с тежки инфекции, единичната доза трябва да бъде увеличена с 50 %, или да бъде увеличена честотата на приложение.

При деца креатининовият клирънс трябва да бъде изчислен в съответствие с телесната повърхност или телесната маса без мазнини.

*Деца < 40 kg*

Креатининов клирънс (ml/min)**	Приблизителни стойности на серумния креатинин* $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Препоръчително индивидуално дозиране в mg/kg телесно тегло	Интервал на дозиране (на часове)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	25	12
30-16	200-350 (2,3-4,0)	25	24
15-6	350-500 (4,0-5,6)	12,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	12,5	48

\* Стойностите на серумния креатинин са насочващи стойности, които може да не посочват точно една и съща степен на намаление за всички пациенти с намалена бъбречна функция.  
 \*\* Изчислен въз основа на телесната повърхност или измерен.

Препоръчва се внимателно клинично проследяване за безопасност и ефикасност.

**Таблица 4: Препоръчителни поддържащи дози на Цефтазидим-MIP при бъбречно увреждане – непрекъснатата инфузия**

*Възрастни и деца ≥ 40 kg*

Креатининов клирънс (ml/min)	Приблизителни стойности на серумния креатинин $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Интервал на дозиране (на часове)
50-31	150-200 (1,7-2,3)	Натоварваща доза от 2 g, последвана от 1 g до 3 g/24 часа
30-16	200-350 (2,3-4,0)	Натоварваща доза от 2 g, последвана от 1 g/24 часа
15-6	> 350 (> 4,0)	Не е направена оценка



Избирането на дозата трябва да е с повишено внимание. Препоръчва се внимателно клинично проследяване за безопасност и ефикасност.

*Деца < 40 kg*

Безопасността и ефективността на цефтазидим, приложен като непрекъсната инфузия при деца с бъбречно увреждане и < 40 kg, не са установени. Препоръчва се внимателно клинично проследяване за безопасност и ефикасност.

Ако се прилага непрекъсната инфузия при деца с бъбречно увреждане, креатининовият клирънс трябва да се коригира според телесната повърхност или телесната маса без мазнини.

#### Хемодиализа

Серумният полуживот на цефтазидим по време на хемодиализа е от 3 до 5 часа.

Поддържаща доза цефтазидим, посочена в таблицата по-долу, трябва да бъде прилагана отново след всяка хемодиализа.

#### Перитонеална диализа

Цефтазидим може да бъде използван при перитонеална диализа и при продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

Освен интравенозно, цефтазидим може да се включи в диализната течност (обикновено 125 до 250 mg на 2 l диализен разтвор).

При пациенти с бъбречна недостатъчност на продължителна артериовенозна хемодиализа или на високоскоростна хемофилтрация в отделенията за интензивна терапия: 1 g дневно, приложен като еднократна доза или в разделени дози. При приложение на нискоскоростна хемофилтрация, следвайте обичайната дозировка за пациенти с увредена бъбречна функция.

При пациенти на вено-венозна хемофилтрация и вено-венозна хемодиализа трябва да се спазват препоръките за дозиране, представени в таблиците по-долу.

Таблица 5: Препоръки за дозиране при продължителна вено-венозна хемофилтрация

Остатъчна бъбречна функция (креатининов клирънс в ml/min)	Поддържаща доза (в mg) при скорост на ултрафилтрация (в ml/min) <sup>1</sup> :			
	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

<sup>1</sup> Поддържащата доза се прилага на всеки 12 часа.

Таблица 6: Препоръки за дозиране при продължителна вено-венозна хемодиализа

Остатъчна бъбречна функция (креатининов клирънс в ml/min)	Поддържаща доза (в mg) за диализат с дебит <sup>1</sup>					
	1,0 l/h			2,0 l/h		
	Ултрафилтрационно ниво (l/h)			Ултрафилтрационно ниво (l/h)		
	0,5	1,0	2,0	0,5	1,0	2,0
0	500	500	500	500	500	750
5	500	500	750	500	500	750
10	500	500	750	500	750	1 000

15	500	750	750	750	750	1 000
20	750	750	1 000	750	750	1 000
1 Поддържащата доза се прилага на всеки 12 часа.						

#### Начин на приложение

Цефтазидим-МІР трябва да се прилага чрез интравенозно инжектиране или инфузия, или чрез дълбоко интрамускулно инжектиране. Препоръчителното място за интрамускулно инжектиране е горния външен квадрант на *m. gluteus maximus* или латералната част на бедрото. Разтворите на Цефтазидим-МІР може да се прилагат директно във вена или да се въвеждат в система при пациенти, на които се вливат парентерални разтвори.

Стандартният препоръчителен път на приложение е интравенозен чрез инжектиране на отделни дози или интравенозна непрекъсната инфузия. Интрамускулно приложение трябва да се има предвид само, когато интравенозното приложение не е възможно или не е подходящо за пациента.

Дозата зависи от тежестта, чувствителността, мястото и типа инфекция, както и от възрастта и бъбречната функция на пациента.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други цефалоспорини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) към някакъв друг тип бета-лактамно антибактериално средство (пеницилини, монобактами и карбапенеми).

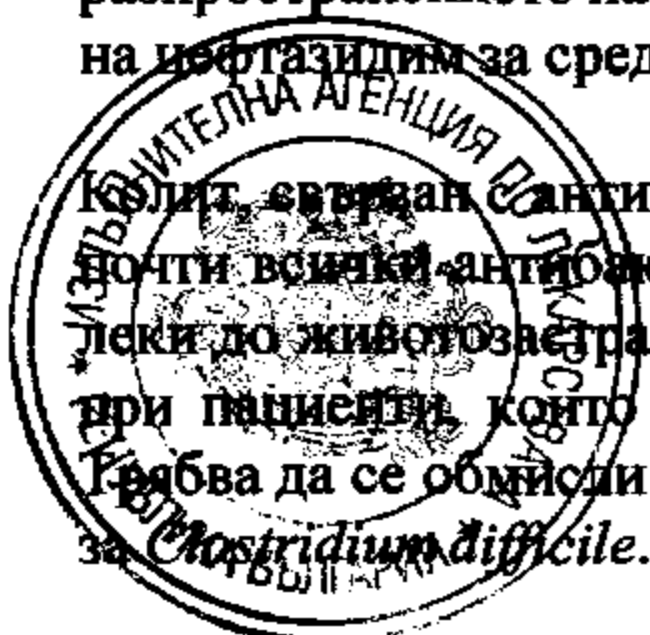
#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при всички бета-лактамни антибактериални средства, са съобщавани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. В случай на тежка реакция на свръхчувствителност, лечението с цефтазидим трябва да се спре незабавно и да се започнат подходящи спешни спасителни действия.

Преди започване на терапията е необходимо да се потърсят анамнестични данни за прояви на свръхчувствителност към цефтазидим, цефалоспорини или други бета-лактамни средства. Специално внимание да се обърне на пациенти с анамнестични данни за не тежки прояви на свръхчувствителност към други бета-лактами.

Цефтазидим има ограничен спектър на антибактериална активност. Той не е подходящ за самостоятелно лечение на някои типове инфекции, освен ако патогенът е вече установен и се знае, че е чувствителен, или има сериозно подозрение, че най-вероятният патоген(и) е подходящ за лечение с цефтазидим. Това се отнася особено за случаите, когато се обмисля лечение на пациенти с бактериемия и при лечение на бактериален менингит, инфекции на кожата и меките тъкани и инфекции на костите и ставите. В допълнение, цефтазидим е чувствителен на хидролиза от някои от бета-лактамазите с разширен спектър на действие (ESBLs). Поради това, информацията за разпространението на микроорганизми, продуциращи ESBL, трябва да се вземе предвид при избиране на цефтазидим за средство на лечение.

Колит, свързан с антибактериални средства и псевдо-мембранозен колит са съобщавани при прием на почти всички антибактериални средства, включително цефтазидим, и могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи форми. Поради тази причина, е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които имат диария по време или след приложение на цефтазидим (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекъсване на терапията с цефтазидим и приложението на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се дават лекарства, които потискат перисталтиката.



Съпътстващо лечение с високи дози цефалоспорини и нефротоксични лекарства, като аминогликозидни антибиотици или мощни диуретици (напр. фуросемид) може да окаже неблагоприятно влияние върху бъбречната функция.

Цефтазидим се елиминира през бъбреците и поради това дозата трябва да се намали според степента на увреждане на бъбречната функция. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да се проследяват внимателно за безопасност и ефикасност. Рядко са съобщавани неврологични усложнения при пациенти с увредена бъбречна функция, при които дозата не е била намалена (вж. точки 4.2 и 4.8).

Продължителното приложение може да доведе до прекомерен растеж на резистентни микроорганизми (напр. *Enterococci*, гъби), което може да наложи прекъсване на лечението или предприемане на подходящи мерки. От съществено значение е постоянното наблюдение на болния.

Цефтазидим не взаимодейства с ензимните тестове за глюкозурия, но слабо взаимодействие (фалшиво-положително) може да се появи при методите с редуциране на мед (Benedict's, Fehling's, Clinitest).

Цефтазидим не повлиява теста за креатинин с алкален пикрат.

Позитивирането на теста на Coombs' след прием на цефтазидим при около 5 % от пациентите, може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.

#### **Важна информация за една от съставките на Цефтазидим-МIP:**

Цефтазидим-МIP 1 g съдържа около 52 mg натрий на флакон.

Цефтазидим-МIP 2 g съдържа около 104 mg натрий на флакон.

Това трябва да се вземе под внимание при пациенти, които са на диета с контрол на количеството натрий.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействия са проведени само за пробенецид и фуросемид.

Едновременното приложение на високи дози от лекарството с нефротоксични лекарствени продукти може значително да влоши бъбречната функция (вж. точка 4.4).

В условия *in vitro* хлорамфеникол е антагонист на цефтазидим и други цефалоспорини. Не е установено клиничното значение на тези данни, но при показана едновременно прилагане на цефтазидим и хлорамфеникол, трябва да се имат предвид възможни прояви на антагонизъм.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Данните за приложение на цефтазидим при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3.).

Цефтазидим-МIP трябва да се предписва на бременни жени, само когато ползите надвишават рисковете.

##### **Кърмене**

Цефтазидим се отделя в майчиното мляко в ниски концентрации, но при терапевтични дози цефтазидим не се очаква ефект върху кърмачето. Цефтазидим може да се прилага по време на кърмене.

##### **Фертилитет**

Липсват данни.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за ефектите на лекарството върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции (напр. замаяност), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са еозинофилия, тромбоцитоза, флебит или тромбоза при интравенозно приложение, диария, преходно повишаване на чернодробните ензими, макуло-папулозен или уртикариален обрив, болка и/или възпаление след интрамускулно инжектиране и положителен тест на Coomb.

Данни от спонсорирани и неспонсорирани клинични изпитвания са използвани, за да се определи честотата на честите и нечести нежелани реакции. Определената честота за всички други нежелани реакции е установена главно чрез използване на постмаркетингови данни и се отнася по-скоро за процент на докладване, отколкото за истинска честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта. Използвана е следната класификация на честотата:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Много редки	Неизвестна честота
<u>Инфекции и инфестации</u>		Кандидоза (включително вагинит и орална кандидоза)		
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	Еозинофилия тромбоцитоза	Неутропения Левкопения Тромбоцитопения		Агранулоцитоза Хемолитична анемия Лимфоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				Анафилаксия (включително бронхоспазм и/или хипотония) (вж. точка 4.4)
<u>Нарушения на нервната система</u>		Главоболие Замаяност		Неврологични последствия <sup>1</sup> Парестезии
<u>Съдови нарушения</u>	Флебит или тромбоза при интравенозно приложение			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Диария	Диария или колит, свързани с антибактериални средства (вж. точка 4.4) Коремна болка Гадене Повръщане		Лош вкус



<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	Преходно повишаване на нивата на един или повече чернодробни ензими <sup>3</sup>			Жълтеница
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Макулопапулозен или уртикарнален обрив	Сърбеж		Токсична епидермална некролиза Синдром на Стивънс-Джонсън Еритема мултиформе Ангиоедем
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		Преходно повишаване на стойностите на кръвната уреа, кръвно-урейния азот и/или серумния креатинин	Интерстициален нефрит Остра бъбречна недостатъчност	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Болка и/или възпаление след интрамускулно приложение	Повишена температура		
<u>Изследвания</u>	Положителен тест на Coombs <sup>4</sup>			
<p><sup>1</sup> Има съобщения за неврологични последици, включително тремор, миоклония, гърчове, енцефалопатия и кома при пациенти с бъбречно увреждане, при които дозата на цефтазидим не е подходящо редуцирана.</p> <p><sup>2</sup> Диарията и колитът може да са свързани с <i>Clostridium difficile</i> и може да се изявят като псевдомембранозен колит.</p> <p><sup>3</sup> АЛАТ (SGPT), АСАТ (SOGT), LHD, GGT, алкална фосфатаза.</p> <p><sup>4</sup> Позитивирането на теста на Coombs при около 5 % от пациентите може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.</p>				

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9. Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последици, включително енцефалопатия, гърчове и кома.

Симптоми на предозиране могат да се наблюдават, ако дозата не е редуцирана правилно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

За редуциране на серумните нива на цефтазидим може да се приложи хемодиализа или перитонеална диализа.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение.  
Цефалоспоринови трета генерация, АТС код: J01DD02.

### Механизъм на действие

Цефтазидим инхибира синтеза на клетъчна стена при бактериите след прикрепяне към пеницилин-свързващи протеини (PBPs). Това води до нарушаване на биосинтезата на клетъчната стена (пептидогликан), което предизвиква разрушаване на бактериалната стена и смърт.

### Отношение фармакокинетика/фармакодинамика

За цефалоспорините е показано, че най-важният фармакокинетичен-фармакодинамичен индекс, корелиращ с ефективността *in vivo*, е процентът на интервала на дозиране, при който несвързаната концентрация остава над минималната инхибиторна концентрация (МИК) на цефтазидим за индивидуалните таргетни видове (т.е. %T > МИК).

### Механизъм на резистентност

Бактериалната резистентност на цефтазидим може да се дължи на един или повече от следните механизми:

- хидролиза от бета-лактамази. Цефтазидим може ефикасно да се хидролизира от бета-лактамази с разширен спектър (ESBLs), включително от SHV семейството на ESBLs, и AmpC ензими, които могат да се индуцират или стабилно да се активират повторно при някои аеробни грам-отрицателни бактериални видове
- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини за цефтазидим
- непроникливост на външната мембрана, което ограничава достъпа на цефтазидим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателните микроорганизми
- бактериални помпи за ефлукс.

### Гранични стойности

Граничните стойности на минималната инхибиторна концентрация (МИК), определени от Европейския комитет по изследване на антибактериалната чувствителност (EUCAST), са както следва (2015-01-01):

Микроорганизъм	Гранични стойности (mg/L)	
	S	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 4
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 8 <sup>1</sup>	> 8
PK/PD граничните стойности <sup>2</sup> на МИК (не са свързани с конкретен вид бактерия)	≤ 4	> 8

S = чувствителен, R = резистентен.  
<sup>1</sup> Граничните стойности се отнасят за лечение с високи дози.  
<sup>2</sup> Граничните стойности са приложими за дневна интравенозна доза от 1 g x 3 и висока доза от най-малко 2 g x 3

### Микробиологична чувствителност

Разпространеността на придобитата резистентност може да варира в различните географски области, а с времето и за избрани видове, и затова е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет на специалисти, когато местната честота на резистентност е такава, че приложимостта на цефтазидим, при поне някои типове инфекции, стои под въпрос.

### Обикновено чувствителни видове

<p><u>Грам-положителни аероби:</u>  <i>Streptococcus pyogenes</i>  <i>Streptococcus agalactiae</i></p>
<p><u>Грам-отрицателни аероби:</u>  <i>Citrobacter koseri</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus spp.</i> (други)  <i>Providencia spp.</i></p>
<p><b>Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем</b></p>
<p><u>Грам-отрицателни аероби:</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i><sup>£+</sup>  <i>Burkholderia cepacia</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Klebsiella spp.</i> (други)  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Serratia spp.</i>  <i>Morganella morgani</i></p>
<p><u>Грам-положителни аероби:</u>  <i>Staphylococcus aureus</i><sup>£</sup>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>££</sup></p>
<p><u>Грам-положителни анаероби:</u>  <i>Clostridium perfringens</i>  <i>Peptococcus spp.</i>  <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><u>Грам-отрицателни анаероби:</u>  <i>Fusobacterium spp.</i></p>
<p><b>Микроорганизми с вродена резистентност</b></p>
<p><u>Грам-положителни аероби:</u>  Ентерококи, включително <i>Enterococcus faecalis</i> и <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria spp.</i></p>
<p><u>Грам-положителни анаероби:</u>  <i>Clostridium difficile</i></p>
<p><u>Грам-отрицателни анаероби:</u>  <i>Bacteroides spp.</i> (много щамове на <i>Bacteroides fragilis</i> са резистентни).</p>
<p><u>Други:</u>  <i>Chlamydia spp.</i>  <i>Mycoplasma spp.</i>  <i>Legionella spp.</i></p>
<p><sup>£</sup> Метицилин – чувствителните <i>S. aureus</i> имат присъща ниска чувствителност към цефтазидим. Всички метицилин-резистентни <i>S. aureus</i> са резистентни на цефтазидим.  <sup>££</sup> За <i>S pneumoniae</i>, които показват интермедиерна чувствителност или са резистентни на дикленицилин, може да се очаква най-малко намалена чувствителност към цефтазидим.  <sup>+</sup> Високи нива на резистентност са наблюдавани в една или повече области/държави/региони в рамките на ЕС.</p>



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

След интрамускулно приложение на 500 mg и 1 g цефтазидим, за кратко време се достигат върхови плазмени концентрации съответно от 18 и 37 mg/l. Пет минути след интравенозна болус инжекция на 500 mg, 1 g или 2 g, плазмените нива са съответно 46, 87 и 170 mg/l. Кинетичните показатели на цефтазидим са линейни при еднократна доза в рамките на 0,5 до 2 g след интравенозно или интрамускулно приложение.

#### **Разпределение**

Свързването на цефтазидим с плазмените протеини е слабо, около 10 %. Концентрации, надвишаващи МИК за честите патогени, могат да се достигнат в кости, сърце, жлъчка, хрочки, вътреочна течност, синовиална, плеврална и перитонеална течност. Цефтазидим лесно преминава през плацентата и също така се отделя с кърмата. Преминаването през интактна кръвно-мозъчна бариера е слабо, като се установяват ниски концентрации на цефтазидим в централната нервна система при липса на възпаление. Въпреки това, в централната нервна система при възпаление на менингите може да се установят концентрации на цефтазидим в стойности от 4 до 20 mg/l или по-високи.

#### **Биотрансформация**

Цефтазидим не се метаболизира в организма.

#### **Елиминиране**

След парентералното приложение плазмените концентрации се понижават с време на полуживот около 2 часа. Цефтазидим се екскретира непроменен с урината чрез гломерулна филтрация като 80-90 % от приетата доза се открива в урината в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % се излъчва с жлъчката.

#### Специални групи пациенти

##### *Бъбречно увреждане*

Елиминирането на цефтазидим е забавено при пациенти с увредена бъбречна функция и дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Наличието на лека до умерено тежка чернодробна дисфункция няма ефект върху фармакокинетиката на цефтазидим при хора, на които е прилагана доза 2 g интравенозно на всеки 8 часа за 5 дни, при условие че бъбречната функция не е била увредена (вж. точка 4.2).

##### *Пациенти в старческа възраст*

Намаленият клирънс, наблюдаван при пациенти в напреднала възраст, се е дължал главно на възрастово обусловения намален бъбречен клирънс на цефтазидим. Средният полуживот на елиминиране е бил в рамките на 3,5 до 4 часа след приложение на еднократна доза или 7-дневно многократно прилагане два пъти дневно по 2 g болус интравенозно при пациенти на възраст 80 и повече години.

##### *Педиатрична популация*

Времето на полуживот е удължено при новородени, родени преждевременно или на термин, с 4,5 до 7,5 часа след приложение на дози от 25 до 30 mg/kg. Обаче след навършване на 2-месечна възраст, времето на полуживот е в рамките на това за възрастни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност. Не са провеждани проучвания за карциногенност с цефтазидим.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**



Натриев карбонат, безводен.

## 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разтворен в натриев бикарбонат за инжектиране Цефтазидим е по-нестабилен от други интравенозни течности. Не се препоръчва използването на натриев бикарбонат като дилуент (разредител).

Цефтазидим и аминогликозиди не трябва да се смесват в една спринцовка или система.

Описва се преципитиране на разтвора при добавяне на ванкомицин към разтворен цефтазидим. При последователно приложение на тези две лекарства, се препоръчва инфузионните системи и интравенозните катетри да се промият.

## 6.3 Срок на годност

30 месеца

### Срок на годност на приготвения разтвор

Приготвеният разтвор показва химическа и физическа стабилност в рамките на 6 часа при температура 25°C и за 12 часа при температура 2-8°C. След разтваряне в лидокаин: използвайте веднага (в рамките на 2 часа). От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение на готовия разтвор и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Съхранявайте флакона в картонената опаковка за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Данни за опаковката

Цефтазидим-МIP 1 g: Прах в 15 ml безцветни стъклени флакони (тип I), затворени с бромобутилови гумени тапи (тип I) и синя алуминиева обкатка.

Цефтазидим-МIP 2 g: Прах в 50 ml безцветни стъклени флакони (тип II), затворени с бромобутилови гумени тапи (тип I) и синя алуминиева обкатка.

Размер на опаковките: Опаковки с по 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След разтваряне на продукта се освобождава въглероден диоксид и налягането става положително. Наличието на малки мехурчета от въглероден диоксид в приготвения разтвор може да се игнорира.

### Инструкции за приготвяне

Вижте таблицата за допълнителни обеми и концентрации на разтвора, които могат да са полезни, когато се налага приложение на фракционирани дози.

Размер на флакона	Количество разтворител за добавяне (ml)	Приблизителна концентрация (mg/ml)
1 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор		
1 g	Интрамускулно	3 ml
		260



	Интравенозен болус	10 ml	90
	Интравенозна инфузия	50 ml*	20
2 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор			
2 g	Интравенозен болус	10 ml	170
	Интравенозна инфузия	50 ml*	40
* Забележка: Добавянето на разтворител е на два етапа.			

Цветът на разтворите варира от бледожълт до кехлибарен, в зависимост от концентрацията, разтворителя и условията на съхранение. При спазване на препоръките, ефикасността на продукта не се влияе неблагоприятно от такива вариации в цвета.

#### Съвместимост с инфузионни течности

За приготвяне на разтвора са подходящи следните разтворители:

- вода за инжекции;
- Глюкозен разтвор 50 mg/ml (5%);
- Разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Цефтазидим за интрамускулно приложение може да бъде разтворен в 1 % лидокаин хидрохлорид инжекционен разтвор.

#### Приготвяне на разтвори за интравенозно (болус) инжектиране:

1. Въведете иглата във флакона през запушалката му и инжектирайте необходимото количество разтворител. Отстранете иглата на спринцовката.
2. Разклатете флакона, за да разтворите: отделя се въглероден диоксид и след 1 до 2 минути се получава бистър разтвор.
3. Обърнете флакона. С напълно натискане на бутало, въведете иглата на спринцовката във флакона и изтеглете всички разтвор в спринцовката (налягането във флакона може да подпомогне изтеглянето). Иглата трябва да остане в разтвора и да не навлиза във върховото пространство. Изтегленият разтвор може да съдържа малки мехурчета от въглероден диоксид; те могат да се игнорират.

Тези разтвори могат да се прилагат директно във вената или да се внасят в системата, ако пациентът е на парентерални вливания. Цефтазидим е съвместим с най-често използваните интравенозни разтвори.

#### Приготвяне на разтвор за iv инфузия:

Пригответе, като използвате общо 50 ml съвместим разтворител, който се прибавя на ДВА етапа, както е описано по-долу.

1. Въведете иглата на спринцовката през капачката и инжектирайте 10 ml от разтворителя.
2. Отстранете иглата и разклатете флакона до получаване на бистър разтвор.
3. Не въвеждайте игла за освобождаване на въздуха, докато продуктът не се разтвори. Въведете игла за освобождаване на въздух през запушалката на флакона, за да освободите вътрешното налягане.
4. Прехвърлете приготвения разтвор в минисак или бюрета, като добавите разтворител до получаване на общ обем от 50 ml, и приложете чрез интравенозна инфузия за период от 15 до 30 min.

Забележка: За да се запази стерилността на лекарството, е важно иглата за освобождаване на въздух да не се въвежда през запушалката на флакона преди разтваряне на продукта.

Неизползваният продукт или отпадните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПОТРЕБА

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Германия



Тел.: 0049 (0) 6842 9609 0  
Факс: 0049 (0) 6842 9609 355

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Цефтазидим-МIP 1 g:  
Цефтазидим-МIP 2 g:

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2015

