КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20190280/20220028
Разрешение № BG/MA/MP-68466-7 09-04-2025
Одобрение на КХП / /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Цефтазидим АптаФарма 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Цефтазидим АптаФарма 2 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор

Ceftazidim AptaPharma 1 g powder for solution for injection/ infusion
Ceftazidim AptaPharma 2 g powder for solution for injection/ infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Цефтазидим АптаФарма 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа 1 g цефтазидим (*ceftazidime*), като пентахидрат

Цефтазидим АптаФарма 2 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа 2 g цефтазидим (*ceftazidime*), като пентахидрат

Помощно вещество с известно действие
Цефтазидим АптаФарма 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа 52,44 mg (2,28 mmol) натрий (sodium)

Цефтазидим АптаФарма 2 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Всеки флакон съдържа 104,88 mg (4,56 mmol) натрий (*sodium*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Разтворът има pH 6,41 и осмолалитетт 341 mOsm/kg.
Флакони, съдържащи бял или бледожълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение

Цефтазидим АптаФарма 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 (ПАПД).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Превенция

Цефтазидим може да се използва за пери-оперативна профилактика на инфекции на пикочните пътища при пациенти, при които се прави трансуретрална резекция на простата (ТУРП).

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 антибактернални средства;

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблица 1: Възрастни и деца≥ 40 kg

Приложение на отделни дози	
Инфекция	**Доза за приложение**
Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза	100 до 150 mg/kg/дневно на всеки 8 часа, максимална доза 9 g дневно[1]
Фебрилна неутропения	2 g на всеки 8 часа
Нозокомиална пневмония	
Бактериален менингит	
Бактериемия*	
Инфекция 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 с ПАПД	
Усложнени инфекции на пикочните пътища	1-2 g на всеки 8 часа или 12 часа
Пери-оперативна профилактика за трансуретрална резекция на простата (ТУРП)	1 g при въвеждане в анестезия, и втора доза при премахване на катетъра
Хроничен гноен отит на средното ухо	1 g до 2 g на всеки 8 часа
Злокачествен отит на външното ухо	
Непрекъсната инфузия	
Инфекция	**Доза за приложение**
Фебрилна неутропения	Натоварваща доза от 2 g последвана от непрекъсната инфузия от 4 до 6 g на всеки 24 часа[1]. Инфузията на всяка единица разтворено лекарство трябва да продължи не повече от 9 часа (вижте точка 6.3).
Нозокомиална пневмония	
Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза	
Бактериален менингит	
Бактериемия*	
Инфекция на костите и ставите	
Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Усложнени вътрекоремни инфекции	Следователно, след реконституиране, единичната доза в инфузионната течност трябва да се приложи в рамките на 9 часа, например за 8 g на ден: натоварваща доза от 2 g, последвана от 2 g непрекъсната инфузия на всеки 8 часа.
Перитонит, свързан с диализа при пациенти с ПАПД	
[1]При възрастни с нормална бъбречна функция 9 g/дневно са прилагани без нежелани лекарствени реакции. *Когато е свързана с, или се подозира, че е свързана с някои от инфекциите, изброени в т. 4.1.	

Таблица 2: Деца < 40 kg

Кърмачета и малки деца >2 месеца и деца <40 kg	**Инфекция**	**Обичайна доза**
Приложение на отделни дози		
	Усложнени инфекции на пикочните пътища	100-150 mg/kg/дневно, разделени на три дози, максимална доза 6 g/дневно
	Хроничен гноен 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 кистозна фиброза	
	Бактериален менингит	
	Бактериемия*	
	Инфекция 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 с ПАПД	
Непрекъсната инфузия		
	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 кистозна фиброза	
	Бактериален менингит	
	Бактериемия*	
	Инфекция на костите и ставите	
	Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани	
	Усложнени вътрекоремни инфекции	
	Перитонит, свързан с диализа при пациенти с ПАПД	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Новородени и кърмачета ≤ 2 месеца	**Инфекция**	**Обичайна доза**
Приложение на отделни дози		
	Повечето инфекции	25-60 mg/kg/дневно, разделено на две дози [1]
[1]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 с, или се подозира, че е свързана с някои от инфекциите, изброени в т. 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 не трябва да надвишава 3 g при пациентите на възраст над 80 години.

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

Бъбречно увреждане
Цефтазидим се екскретира непроменен през бъбреците. Следователно при пациенти с нарушена бъбречна функция дозировката трябва да бъде намалена (вж. също точка 4.4).
Трябва да се даде започне с начална натоварваща доза от 1 g. Поддържащите дози трябва да се основават на креатининовия клирънс:

Таблица 3: Препоръчителни поддържащи дози на Цефтазидим АптаФарма при бъбречно увреждане – интермитентна инфузия

Възрастни и деца ≥ 40 kg

Креатининов клирънс ml/min	Приблизителни стойности на серумния креатинин µmol/l (mg/dl)	Препоръчителна еднократна доза Цефтазидим АптаФарма (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 креатининовия клирънс трябва да бъде изчислен спрямо телесната повърхност или телесната маса без мазнини.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Деца < 40 kg

Креатининов клирънс (ml/min)**	Приблизителни стойности на серумния креатинин * µmol/l (mg/dl)	Препоръчителна индивидуална доза 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 ориентировъчни стойности, които може да не показват точно една и същата степен на намаление за всички пациенти с намалена бъбречна функция.
** Изчислява се въз основа на телесната повърхност или се измерва.

Препоръчва се внимателно клинично проследяване на безопасността и ефикасността.

Table 4: Препоръчителни поддържащи дози на Цефтазидим АптаФарма при бъбречно увреждане – непрекъсната инфузия

Възрастни и деца ≥ 40 kg

Креатининов клирънс ml/min	Приблизителни стойности на серумния креатинин µmol/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	> 350 (>4.0)	Не е направена оценка

Препоръчва се повишено внимание при избора на дозата. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение 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 наблюдение за безопасност и ефикасност.

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

Хемодиализа
Серумният полуживот по време на хемодиализа варира от 3 до 5 часа.
След всяка хемодиализа трябва да се повтори поддържащата доза цефтазидим, препоръчана в таблици 3 и 4.

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

Освен интравенозно, цефтазидим може да бъде включен в диализната течност (обикновено 250 mg за 2 литра диализен разтвор).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При пациенти с бъбречна недостатъчност на продължителна артерио-венозна хемодиализа или на високоскоростна хемофилтрация в отделенията за интензивна терапия: 1 g дневно, приложен като единократна доза или в разделени дози. При приложение на нискоскоростна хемофилтрация, следвайте препоръчаната доза за пациенти с увредена бъбречна функция.
За пациенти на вено-венозна хемофилтрация и вено-венозна хемодиализа, трябва да се спазват препоръките за дозиране в таблици 5 и 6 по-долу.

Таблица 5 Препоръки за дозиране при продължителна вено-венозна хемофилтрация

Остатъчна бъбречна функция(креатининов клирънс в ml/min)	Поддържаща доза (mg) при скорост на ултрафилтрация (ml/min)[1]:			
	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
[1] 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 (mg) за диализат с дебит[1]:					
	1,0 l/час			2,0 l/час		
	Скорост на ултрафилтрация (l/час)			Скорост на ултрафилтрация l/час)		
	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	1000
15	500	750	750	750	750	1000
20	750	750	1000	750	750	1000
[1] Поддържащата доза се прилага на всеки 12 часа.						

Начин на приложение

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

Цефтазидим АптаФарма 1 g трябва да се прилага като венозна инжекция или инфузия или като дълбока интрамускулна инжекция. Препоръчително място за интрамускулно приложение е горният външен квадрант на m. gluteus maximus или латералната част на бедрото. Разтворите на Цефтазидим АптаФарма могат да се прилагат директно във вена или да се въвеждат в система, при пациенти, на които се вливат парентерални разтвори. Стандартният препоръчителен начин на приложение е интравенозен, чрез инжектиране на отделни дози или интравенозна непрекъсната инфузия. Интрамускулното приложение трябва да се има предвид, само когато интравенозното приложение не е възможно или не е подходящо за пациента.

Цефтазидим АптаФарма 2 g трябва да се прилага като венозна инжекция или инфузия. Разтворите на Цефтазидим АптаФарма могат да се прилагат директно във вена или да се въвеждат в система, при пациенти, на които се вливат парентерални разтвори. Стандартният

препоръчителен начин на приложение е интравенозен, чрез инжектиране на отделни дози или интравенозна непрекъсната инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към цефтазидим 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

Свръхчувствителност
Както при всички бета-лактамни антибактериални средства, има съобщения за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност. В случай на тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с цефтазидим трябва незабавно да се прекрати и да се предприемат адекватни спешни действия.

Преди началото на терапията, трябва да се установи дали пациентът има анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към цефтазидим, цефалоспорини или към друг вид бета-лактамни средства. Трябва да се обърне специално внимание, ако цефтазидим се прилага на пациенти с анамнеза за нетежка свръхчувствителност към други бета-лактамни средства.

Спектър на действие
Цефтазидим има ограничен спектър на антибактериално действие. Той не е подходящ за самостоятелно лечение на някои видове 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 податлив на хидролиза от няколко от бета-лактамази с разширен спектър (БЛРС). Поради това, информацията за разпространението на организмите, произвеждащи БЛРС, трябва да се вземе предвид при избора на цефтазидим, като средство за лечение.

Псевдомембранозен колит
Има събщения за колит и псевдо-мембранозен колит при прием на почти всички антибактериални средства, включително цефтазидим, които могат да варират по тежест от лека до животозастрашаваща 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 прекратяване на терапията с цефтазидим и прилагане на специфично лечение за Clostridium difficile. Не трябва да се дават лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Бъбречна функция
Съпътстващо лечение с високи дози цефалоспорини и нефротоксични лекарствени продукти като аминогликозиди или мощни диуретици (например фуросемид) може да окаже неблагоприятно влияние върху бъбречната функция.

Цефтазидим се елиминира чрез бъбреците, поради което дозата трябва да бъде намалена в зависимост от степента на увреждане на бъбречната функция. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да се проследяват внимателно за безопасност и ефикасност. Рядко са съобщавани неврологични последствия при пациенти с бъбречно увреждане, при които дозата е била намалена (вж. точки 4.2 и 4.8).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Свръхрастеж на резистентни микроорганизми
Продължителната употреба може да доведе до резистентни микроорганизми (напр. ентерококи, гъби), което може да наложи прекъсване на лечението или други подходящи мерки. Многократната оценка на състоянието на пациента е от съществено значение.

Взаимодействия с тестове и анализи
Цефтазидим не пречи на ензимните тестове за гликозурия, но леки смущения (фалшиво-положителни) могат да се появят с методите с редуциране на мед (Benedict's, Fehling's, Clinitest). Цефтазидим не повлиява теста за креатинин с алкален пират.

Позитивирането на теста на Coombs, свързан с употребата на цефтазидим при около 5% от пациентите, може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)
Във връзка с лечението с цефтазидим се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи или летални и са с неизвестна честота.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно признаците и симптомите, както и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции.

При поява на признаци и симптоми, показателни за такива реакции, цефтазидим трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът развие сериозна реакция, като SJS, TEN, DRESS или AGEP, при употребата на цефтазидим, при този пациент лечението никога не трябва да се започва отново.

Прием на натрий
Цефтазидим АптаФарма 1 g
Този лекарствен продукт съдържа 52,44 mg натрий на 1,0 g, което се равнява на 2,62 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

Цефтазидим АптаФарма 2 g
Този лекарствен продукт съдържа 104,88 mg натрий на 2,0 g, което се равнява на 5,24% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са проведени само с пробенецид и фуросемид.
Едновременното приложение на високи дози Цефтазидим АптаФарма с нефротоксични лекарствени продукти може да повлияе неблагоприятно на бъбречната функция (вж. точка 4.4).
В in vitro условия хлорамфениколът е антагонист на цефтазидим и други цефалоспорини. Клиничното значение на тези данни не е установено, но при едновременното приложение на цефтазидим с хлорамфеникол, трябва да се има предвид възможността за антагонизъм.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Данните за приложение на цефтазидим при бременни жени са ограничени. Проучванията върху животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното / феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Цефтазидим АптаФарма трябва да се предписва на бременни жени, само когато ползата надвишава риска.

Кърмене

Цефтазидим се екскретира в кърмата в малки количества, но при терапевтични дози цефтазидим не се очакват ефекти върху кърменото бебе. Цефтазидим може да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет
Няма налични данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това могат да се появят нежелани ефекти (напр. замаяност), които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са еозинфилия, тромбоцитоза, флебит или тромбофлебит при интравенозно приложение, диария, преходно повишаване на чернодробните ензими, макулопапулозен или уртикарен обрив, болка и/или възпаление след интрамускулно инжектиране и положителен тест на Coomb.

Данни от спонсорирани и неспонсорирани клинични изпитвания са използвани за определяне на честотата на честите и нечести нежелани реакции. Определената честота, за всички други нежелани реакции, е установена главно с помощта на постмаркетингови данни и се отнася по-скоро за честота на докладване, отколкото до истинска честота. При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходяща степен по отношение на тежестта.

За класификацията на честотата е използвана следната конвенция:
Много чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Много редки (<1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Система Орган-Клас	**Чести**	**Нечести**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации		Кандидоза (вкл. вагинит и орална кандидоза)		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия Тромбоцитоза	Неутропения Левкопения Тромбоцитопения		Агранулоцитоза Хемолитична анемия Лимфоцитоза
Нарушения на имунната система				Анафилакция (вкл. бронхоспазъм и/или хипотония) (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност		Неврологични последствия[1] Парестезия
Съдови нарушения	Флебит или тромбофлебит			

	при ихтравенозно приложение			
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Диария и колит, свързани с антибактериални средства[2] (вж. точка 4.4) Коремна болка Гадене Повръщане		Лош вкус
Хепатобилиарни нарушения	Преходно повишаване на нивата на един или повече чернодробни ензими[3]			Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Макулопапулозен или уртикариален обрив	Пруритус		Токсична епидермална некролиза Синдром на Стивънс-Джонсън Еритема мултиформе Ангиоедем Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)[4] Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Преходно повишаване на стойностите на кръвната урея, кръвно-урейния азот и/или серумния креатинин	Интерстициален нефрит Остра бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка и / или възпаление след интрамускулно приложение	Повишена температура		
Изследвания	Положителен тест на Coombs[5]			

[1]Има съобщения за неврологични последици, включително тремор, миоклонии, конвулсии, енцефалопатия и кома при пациенти с бъбречно увреждане, при които дозата на цефтазидим не е подходящо редуцирана.

[2]Диарията и колитът може да са свързани с *Clostridium difficile* и може да се изявят, като псевдомембранозен колит.

[3]АЛАТ (SGPT), ACAT (SGOT), LDH, GGT, алкална фосфатаза.
[4]Има редки съобщения, при които DRESS се свърва с цефтазидим.
[5]Позитивирането на теста на Coombs, при около 5% от пациентите, може да повлияе на кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.

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
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до неврологични последици, включително енцефалопатия, гърчове и кома.
Симптомите на предозиране могат да се наблюдават, ако дозата не е подходящо редуцирана при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4)
Серумните нива на цефтазидим могат да бъдат намалени чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

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

- хидролиза от бета-лактамази. Цефтазидим може да бъде ефективно хидролизиран от бета-лактамази с разширен спектър (БЛРС), включително SHV семейството на БЛРС и AmpC ензими, които могат да бъдат индуцирани или стабилно да се активират повторно при някои аеробни грамотрицателни бактериални видове;
- намален афинитет на пеницилин-свързващите протеини към цефтазидим;
- непроницаемост на външната мембрана, която ограничава достъпа на цефтазидим до пеницилин-свързващите протеини при Грам-отрицателните микроорганизми;
- бактериални помпи за ефлукс.

Гранични стойности за тестване на чувствителност
Критериите за интерпретация на минималната инхибиторна концентрация (МИК) за тестване на чувствителността са установени от Европейския комитет за тестване на антимикробна чувствителност (EUCAST) за цефтазидим и са изброени тук:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Микробиологична чувствителност
Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и за това е необходима местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертен съвет, когато местна честота на резистентност е такава, че ползата от цефтазидим при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Обикновено чувствителни видове
Грам-положителни аероби: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus agalactiae*
Грам-отрицателни аероби: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria menigitidis* *Pasteurella multocida* *Proteus mirabilis* Proteus spp (other) Providencia spp.
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Грам-отрицателни аероби: *Acinetobacter baumannii*[‡] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* Klebsiella spp (other) *Pseudomonas aeruginosa* Serratia spp *Morganella morganii*
Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus*[£] *Staphylococcus pneumoniae*[££] Viridans group streptococcus
Грам-положителни анаероби: *Clostridium perfringens* Peptostreptococcus spp.
Грам-отрицателни анаероби Fusobacterium spp.
Микроорганизми с вродена резистентност
Грам-положителни аероби: Enterococcus spp including *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Listeria spp

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Грам-положителни анаероби: *Clostridium difficile*
Грам-отрицателни анаероби Bacteroides spp. (many strains of *Bacteroides fragilis* are resistant).
Други: Chlamydia spp Mycoplasma spp Legionella spp
£ Метицилин-чувствителните *S. aureus* имат присъща ниска чувствителност към цефтазидим. Всички метицилин-чувствителни *S. aureus* са резистентни на цефтазидим. ££ За *S. pneumoniae,* които демонстрират интермедиерна чувствителност или са резистентни към пеницилин, може да се очаква да демонстрират поне намалена чувствителност към цефтазидим. + Високи нива на резистентност са наблюдавани в една или повече области / държави / региони в рамките на ЕС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След интрамускулно приложение на 500 mg и 1 g цефтазидим, за кратко време се достигат върхови плазмени концентрации, съответно 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. Кинетиката на цефтазидим е линейна в границите на единичната доза от 0,5 до 2 g след интравенозно или интрамускулно приложение.

Разпределение
Свързването на цефтазидим с плазмените протеини е слабо, около 10%. Концентрациите надвишаващи МИК за обичайните патогени могат да бъдат постигнати в кости, сърце, жлъчка, храчки, вътреочна течност, синовиална, плеврална и перитонеална течности. Цефтазидим лесно преминава през плацентата и се екскретира в кърмата. Преминаването през интактна кръвно-мозъчна бариера е слабо, като се установяват ниски нива 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 от 4 до 20 mg/l или по-високи.

Биотрансформация
Цефтазидим не се метаболизира в организма.

Елиминиране
След парентерално приложение плазмените концентрации се понижават с време на полуживот от около 2 часа. Цефтазидим се екскретира непроменен с урината чрез гломерулна филтрация; приблизително 80 до 90 % от дозата се открива в урината в рамките на 24 часа. По-малко от 1 % се отделя чрез жлъчката.

Специални групи пациенти

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

Чернодробно увреждане
Наличието на лека до умерено тежка чернодробна дисфункция не оказва влияние върху фармакокинетиката на цефтазидим при хора, на които е прилагана доза 2 g интравенозно на всеки 8 часа в продължение на 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 старческа възраст, се дължи главно на възрастово обусловения намален на бъбречен клирънс на цефтазидим. Средният полуживот на елиминиране варира от 3,5 до 4 часа след приложение на еднократна доза или 7-дневно многократно прилагане на 2 g болус интраженозно при пациенти в старческа възраст 80 и повече години.

Педиатрична популация
Времето на полуживот на цефтазидим е удължено при преждевременно родени или на термин с 4,5 до 7,5 часа след приложение на дози от 25 до 30 mg/kg. Въпреки това, при навършване на 2-месечна възраст, полуживотът е в границите за възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с цефтазидим.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

Разтворения в натриев бикарбонат за инжектиране Цефтазидим АптаФарма е по-нестабилен от други интравенозни течности. Не се препоръчва използването на натриев бикарбонат, като разредител. Цефтазидим АптаФарма не трябва да се смесва в една спринцовка или система с аминогликозиди. Съобщава се за преципитация 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

Неотворени флакони: 3 години

След разтваряне / разреждане за интравенозно приложение: До 24 часа. Да се съхранява при температура 2-8 °C (в хладилник).

След разтваряне/разреждане на Цефтазидим АптаФарма 1 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор за интрамускулно приложение: Продуктът трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

<u>Не отворен флакон</u>:

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

<u>След разтваряне/разреждане:</u>

Химическата и физическа стабилност на приготвения за употреба разтвор за интравенозно приложение е доказана за 24 часа при 2 до 8 °C.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 потребителяи обикновено не са по-дълги от 24 часа при 2 до 8 ° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Цефтазидим АптаФарма 1 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор се предлага в безцветни стъклени флакони тип III, с вместимост 10 ml, затворени с тъмносива бромобутилова гумена запушалка (тип I) и алуминиево отчупващо се капаче.

Опаковки от 10 флакона

Цефтазидим АптаФарма 2 g прах за инжекционен/ инфузионен разтвор се предлага в безцветни стъклени флакони тип III, с вместимост 50 ml, затворени с тъмносива бромобутилова гумена запушалка (тип I) и алуминиево отчупващо се капаче.

Опаковки от 5 или 10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за разреждане
Вижте таблица 7 и таблица 8 за допълнителни обеми и концентрации на разтвора, които могат да бъдат полезни, когато се налага приложение на фракционирани дози.

Таблица 7: Прах за инжекционен разтвор

Размер на флакона		Количество разтворител за добавяне (ml)	Приблизителна концентрация (mg/ml)
1 g			
	Интрамускулно Интравенозен болус	3 ml 10 ml	260 90
2 g			
	Интравенозен болус	10 ml	170

Забележка:

- Полученият обем на разтвора на цефтазидим след разтваряне се увеличава поради фактора на разпределяне на лекарствения продукт, което се вижда в представените в горната таблица концентрации в mg/ml.

Цефтазидим в концентрация 90 mg / ml е съвместим с:

- Вода за инжекции
- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

Таблица 8: Прах за инфузионен разтвор

Размер на флакона		Количество разтворител за добавяне (ml)	Приблизителна концентрация (mg/ml)
1 g			
	Интравенозна инфузия	50 ml*	20
2 g			
	Интравенозна инфузия	50 ml*	40

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

* Добавянето трябва да е на два етапа

Забележка:

- Полученият обем на разтвора на цефтазидим след разтваряне се увеличава поради фактора на разпределяне на лекарствения продукт, което се вижда в представените в горната таблица концентрации в mg/ml.

Цветът на разтворите варира от светло жълт до кехлибарен в зависимост от използваната концентрация, разредител и условия на съхранение. При спазване на посочените препоръки, ефективността на продукта не се влияе неблагоприятно от такива вариации на цвета.

Цефтазидим в концентрации между 1 mg/ml и 40 mg/ml е съвместим с:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- М/6 натриев лактат инжекционен разтвор
- смесен разтвор на натриев лактат за инжектиране (разтвор на Hartmann)
- 5% декстроза инжекционен разтвор
- 0,225% натриев хлорид и 5% декстроза инжекционен разтвор
- 0,45% натриев хлорид и 5% декстроза инжекционен разтвор
- 0,9% натриев хлорид и 5% декстроза инжекционен разтвор
- 0,18% натриев хлорид и 4% декстроза инжекционен разтвор
- 10% декстроза инжекционен разтвор
- Декстран 40% за инжектиране 10% в 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор
- Декстран 40% за инжектиране 10% в 5% декстроза инжекционен разтвор
- Декстран 70% за инжектиране 6% в 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор
- Декстран 70% за инжектиране 6% в 5% декстроза инжекционен разтвор

Цефтазидим в концентрации между 0,05 mg / ml и 0,25 mg / ml е съвместим с интраперитонеален разтвор за диализа (лактат).

Цефтазидим в концентрации, подробно описани в таблица 7, може да бъде приготвен за интрамускулна употреба с 0,5% или 1% инжекционен разтвор на лидокаинов хидрохлорид.

<u>Приготвяне на разтвор за интравенозно болус инжектиране</u>

1. Въведете иглата на спринцовката във флакона през запушалката и инжектирайте необходимия обем разредител. Вакуумът може да подпомогне навлизането на разредителя. 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. При напълно натиснато бутало на спринцовката, вкарайте иглата на спринцовката през запушалката на флакона и изтеглете всичкия разтвор в спринцовката (налягането във флакона може да подпомогне изтеглянето). Уверете се, че иглата остава в разтвора и не навлиза в пространството над него. Изтегленият разтвор може да съдържа малки мехурчета въглероден диоксид; те могат да се игнорират.

Тези разтвори могат да се прилагат директно във вената или да се въведат в система, ако пациентът е на парентерални вливания. Цефтазидим АптаФарма е съвместим с изброените по-горе интравенозни разтвори.

<u>Приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия от цефтазидим инжекция в стандартни флакони (минисак или бюрета)</u>:

Пригответе като използвате общо 50 ml съвместими разтворители (изброени по-горе), добавени на два етапа, както е посочено по-долу.

1. Въведете иглата на спринцовката през запушалката на флакона и инжектирайте 10 ml разтворител.
2. Отстранете иглата и разклатете флакона, за да получите бистър разтвор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 системата, през която ще се прилага (напр. минисак или бюрета), като добавите разтворител до получаване на общ обем от най-малко 50 ml и приложете чрез интравенозна инфузия за период от 15 до 30 минути.

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

Неизползваната част от антибиотичния разтвор трябва да се изхвърли.

Цвета на разтворите на Цефтазидим АптаФарма варира от светложълт до кафяв.
Разтворът трябва да е бистър и практически без частици.

Само за еднократна употреба

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

1g: Рег. №: 20190280
2g: Рег. №: 20220028

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

Дата на първо разрешаване: 1 g: 29.11.2019
2 g: 31.01.2022

Дата на последно подновяване: 1 g: 07.02.2025
2 g: 07.02.2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2024

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *