

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kefadim 1 g powder for solution for injection
Кефадим 1 g прах за инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100016
Разрешение №	66883
BG/MA/MP -	23-10-2024
Опоборудване №	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 g цефтазидим (*ceftazidime*) под формата на пентахидрат.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кефадим се използва за лечение на различни видове инфекции включващи:

- Дихателни инфекции, вкл. белодробни инфекции при пациенти с муковисцидоза;
- Инфекции на отделителната система, като цистити и инфекции на бъбреците
- Инфекции на кожата и меките тъкани;
- Костно-ставни инфекции;
- Стомашно-чревни, жлъчни и коремни инфекции;
- Инфекции, свързани с хемодиализа и перитонеална диализа;
- Сепсис, бактериемия (инфекции на кръвта);
- Перитонит (инфекция на коремната обвивка);
- Бактериален менингит (инфекция на мозъчните обвивки);

При менингити се препоръчва да се знаят резултатите от теста за чувствителност преди самостоятелно лечение с цефтазидим.

Кефадим може да се използва самостоятелно в случаите на доказан или подозиран сепсис. Може също да се използва едновременно с други антибиотици, като аминогликозиди, при тежки и животозастрашаващи инфекции и при имунокомпрометирани пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кефадим може да се прилага венозно или дълбоко мускулно в голяма мускулна маса (като горният външен квадрант на *gluteus maximus* или в латералната част на бедрото). Препоръките за дозите на Кефадим са посочени в Табл.1.

Табл. 1: Препоръчвани дозови схеми за Кефадим

	ДОЗА	ЧЕСТОТА
Възрастни		
Обичайни препоръчвани дози	1g i.v. или i.m.	на 8 или 12 часа
Неусложнени инфекции на уринарния тракт	250 mg i.v. или i.m.	На 12 часа
Инфекции на кости и стави	2 g i.v.	На 12 часа
Усложнени инфекции на уринарния тракт	500 mg i.v. или i.m.	На 8 или 12 часа
Неусложнена пневмония; леки инфекции на кожа и кожни	500 mg-1g i.v. или i.m.	На 8 часа



структури		
Сериозни гинекологични и интраабдоминални инфекции	2g i.v	На 8 часа
Менингит	2g i.v.	На 8 часа
Особено тежки животозастрашаващи инфекции, особено при имунокомпроментирани пациенти	2g i.v.	На 8 часа
Псевдомонасни белодробни инфекции при пациенти с кистозна фиброза с нормална бъбречна функция*	30-50 mg/kg i.v. до максимум от 6 g / дневно	На 8 часа
Новородени и деца до 2 месеца	12.5 – 30 mg / kg i.v.	На 12 часа
Бebета и деца (от 2 месеца до 12 години)	17-50mg/kg i.v. максимум от 6g/day**	На 8 часа

* Въпреки, че е имало клинично подобрене, пълно премахване на микроорганизмите не може да бъде очаквано при пациенти с хронично дихателно заболяване и фиброза на пикочния мехур.

**По-високите дози трябва да бъдат променени при имунокомпрометирани деца или деца с фиброза на пикочния мехур или с менингит.

Възрастни и пациенти в напреднала възраст: Обичайната доза за цефтазидим е 500 mg до 2 g на всеки осем до дванадесет часа. Дозата и начина на приложение трябва да бъдат определени в зависимост от чувствителността на причинителите, от тежестта на инфекцията и от състоянието и бъбречната функция на пациента.

Във връзка с намаления клирънс на цефтазидим при остро болели пациенти в напреднала възраст, дневната доза обикновено не трябва да надхвърля 2 g, особено при тези над 80 години.

Бebета и деца на възраст над 2 месеца: Дозата е 50-150 mg/kg/дневно венозно, разделена на три приема, като максимума е 6 g/дневно.

Новородени и деца на възраст до 2 месеца: дозата е 25 до 60 mg/kg/дневно, разделена на две дози. При новородени серумният полуживот на цефтазидим може да бъде три до четири пъти по-дълъг от този при възрастни.

Дозировка при нарушена бъбречна функция: Цефтазидим се екскретира през бъбреците почти изцяло чрез гломерулна филтрация. Ето защо при пациенти с нарушена бъбречна функция (ГФ < 50 ml/min) се препоръчва дозата на цефтазидим да се редуцира, за да се компенсира по-бавната му екскреция. При пациенти с подозирана бъбречна недостатъчност може да бъде дадена първоначална натоварваща доза от 1 g. Трябва да бъде направена оценка на ГФ, за да се определи съответната поддържаща доза. Препоръчаните дози са показани на Табл.2.

Табл.2: Препоръчителни поддържащи дози на Кефадим при пациенти с бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (ML/MIN)	Серумен креатинин приблизителни стойности (μmol/l) (mg/dl)	Препоръчителни дози на Кефадим	Честота
>50	<150 (<1,7)	Стандартна дозировка	
50-31	150 – 200 (1,7–2,3)	1 g	На 12 часа



30-16	200 – 350 (2,3 – 4,0)	1 g	На 24 часа
15-6	350 – 500 (4,0 – 5,6)	500mg	На 24 часа
<5	> 500 (> 5,6)	500 mg	На 48 часа

На пациенти с тежки инфекции, които в други случаи биха получавали по 6 g Кефадим дневно, но не го получават поради бъбречна недостатъчност, дозата по таблица 2 трябва да се увеличи с 50% или съответно да се коригира честотата на приемите. Следващите дозировки трябва да се определят от мониториране на креатининовия клирънс, тежестта на инфекцията и чувствителността на причинителя. При такива пациенти се препоръчва мониториране на серумните нива на Цефтазидим, като минималните стойности не бива да падат под 40 mg/l.

При деца, както и при възрастни, креатининовият клирънс трябва да бъде определен спрямо телесната повърхност или телесната маса (без мастната тъкан), като дозовия интервал се увеличава при случаи с бъбречна недостатъчност.

Хемодиализа:

Серумният полуживот на Цефтазидим при хемодиализа варира от 3 до 5 часа.

При пациенти на хемодиализа се препоръчва първоначална доза от 1 g Кефадим, с последващо приложение на по 1 g след всеки хемодиализен период.

Перитонеална диализа:

Кефадим може да бъде използван и при пациенти подложени на интраперитонеална и продължителна амбулаторна перитонеална диализа. При такива пациенти може да бъде дадена първоначална доза от 1 g Кефадим, последвана от 500 mg на 24 часа. Като добавка на интравенозното приложение, Кефадим може да бъде прибавен към диализната течност в концентрация 250 mg на 2 l диализна течност.

ЗАБЕЛЕЖКА: Кефадим трябва да се прилага още 2 дни, след изчезване на признаците и симптомите на инфекция, но при тежки инфекции може да се наложи по-продължителна терапия.

Интрамускулно приложение: Кефадим трябва да се разтвори с предоставеният за целта разтворител.

4.3 Противопоказания

Кефадим е противопоказан при пациенти с показана свръхчувствителност към цефалоспорици и пеницилин;

Свръхчувствителност към цефтазидим пентахидрат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Преди да се започне терапията с цефтазидим, трябва да бъде направено внимателно изследване за установяване дали пациентът е с анамнеза за свръхчувствителност към цефтазидим, цефалоспорици, пеницилини или други лекарства. При пациенти с алергия към пеницилин или други р-лактамни антибиотици продуктът се прилага с повишено внимание, като при изразена свръхчувствителност той не се прилага. При тежки реакции на свръхчувствителност трябва да се приложат адреналин, хидрокортизон, антихистаминови продукти, а ако се налага и други спешни мерки.

Съществуват съобщения за псевдомембранозен колит при употребата на цефтазидим, както и на цефалоспорици и на практика с всички широко спектърни антибиотици, поради което трябва да се наблюдава внимателно за признаци на колит.



се има предвид диагностицирането на колит при пациенти, които развиват диария във връзка с употребата на антибиотик. По отношение на тежестта такъв колит може да варира от лек до животозастрашаващ.

Симптомите могат да възникнат по време или след лечение. Леките случаи на псевдомембранозен колит обикновено отговарят на прекъсване на лечението. При умерените и тежки случаи трябва да бъдат предприети съответни мерки.

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.

Предпазни мерки

Кефадим не показва нефротоксичност, но тъй като високи и продължителни серумни концентрации могат да възникнат от обичайни дози при пациенти с преходна или персистираща редуция на уринния поток, поради бъбречна недостатъчност, общата дневна доза трябва да бъде намалена, когато цефтазидим се прилага при такива пациенти, за да се избегнат клиничните последици като припадъци, поради повишени нива на антибиотиците (виж раздел 4.2.). Продължаването на дозировките трябва да се определи от степента на бъбречно увреждане, тежестта на инфекцията и чувствителността на причинителите.

Както и при други антибиотици, продължителното приложение на Кефадим може да доведе до свръхразвитие на нечувствителни микроорганизми. Задължителни са неколkokратните изследвания на състоянието на пациента. Ако по време на лечението възникне суперинфекция е необходимо да се вземат съответни мерки. Цефтазидим не взаимодейства с ензимните тестове за изследване за глюкозурия. Може да се наблюдава слабо взаимодействие с медно-редукционните методи (Benedict, Fehlinf, Clinitest).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съобщавано е за нефротоксичност при едновременното приложение на цефалоспорини и аминогликозидни антибиотици или на мощни диуретици, като фуросемид. Бъбречната функция трябва внимателно да бъде мониторирана, особено ако ще се прилагат високи дози аминогликозиди или ако лечението е продължително, поради потенциална нефротоксичност и ототоксичност на аминогликозидните антибиотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват експериментални доказателства за ембриопатогенни или тератогенни ефекти на цефтазидим, но като всички лекарствени продукти, той трябва да бъде прилаган с внимание през първите три месеца на бременността.

Кърмене

Цефтазидим се отделя в майчиното мляко, което налага прилагането му при кърмачки да е с повишено внимание.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за повлияване на лекарствения продукт върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции към цефтазидим като цяло са леки и отминават от само себе си.

Приети са следните критерии за определяне на честотата на нежеланите реакции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), много редки ($<1/10000$), включително и изолирани случаи.

<u>Сисемо-органични класове</u>	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
<u>Инфекции и инфестации</u>		Кандидоза (вкл. Вагинит и орална кандидоза)		
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	Еозинофилия Тромбоцитоза	Неутропения, Левкопения, Тромбоцитопения	Агранулоцитоза, Хематолитична анемия, Лимфоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>			Анафилаксия (вкл. Бронхоспазм и/или хипотония)	Неврологични усложнения ¹ Парестезия
<u>Нарушения на нервната система</u>		Главоболие и замаяване	Парестезии	
<u>Съдови нарушения</u>	Флебит или тромбофлебит, Свързани с интравенозното приложение			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	Диария	Свързани с антибактериалната терапия, диария и колити ² (вж. точка 4.4) Болка в областта на корема Гадене Повръщане	Лош вкус в устата	
<u>Хепатобилиарни и нарушения</u>	Преходно повишаване на стойностите на един или повече чернодробни ензими, като SGPT, SGOT и алкална фосфатаза		Жълтеница	
<u>Нарушения на кожата и</u>	Макулопапуларен или	Приритус		Токоична епидермална



<u>подкожната тъкан</u>	уртикален обрив			некролиза Синдром на Стивънс Джонсън Еритема мултиформе Ангиедем, Еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		Преходно повишаване на стойностите на уреята в кръвта, азота и/или на серумния креатинин	Интерстициален нефрит Остра бъбречна недостатъчност.	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Болка и/или възпаление след интрамускулно приложение	Треска		
<u>Изследвания</u>	Позитивен тест на Кумбс ⁴	Повишени нива на уреята и серумния креатинин		

¹Има съобщения за неврологични усложнения, като тремор, миоклонус, конвулсии, енцефалопатия и кома при пациенти с бъбречни нарушения, при които дозата на цефтазидим не е била подходящо понижена).

²Възможно е диарията и колитите да са свързани с *Clostridium difficile* и да са симптоми на псевдомембранозен колит.

³ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT, алкална фосфатаза

⁴Позитивен тест на Кумбс може да се наблюдава при около 5% от пациентите и може да окаже влияние върху кръстосаната проба за съвместимост при кръвопреливане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

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 реакции като енцефалопатия, тремор и



кома. За редуциране на серумните нива на Ceftazidim може да се приложи перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полусинтетичен, беталактамен антибиотик за парентерално приложение, АТС код: J01DD02

In vitro тестовете показват, че цефтазидим е бактерициден. Той действа спрямо широк кръг Грам-отрицателни микроорганизми, включително щамове, резистентни на гентамицин и други аминогликозиди. Той е активен също спрямо Грам-положителни микроорганизми и е във висока степен стабилен към повечето клинично значими бета-лактамази, независимо плазмид или хромозомно медиран.

Цефтазидим е показал *in vitro* активност спрямо следните микроорганизми:

<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Грам-негативни аероби:</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitides</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus spp. (оруги)</i> <i>Providencia spp.</i>
<u>Видове, които могат да придобият резистентност и да бъдат проблемни:</u> <u>Грам-негативни аероби:</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^f <i>Burkholderia ceracia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella spp. (оруги)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i>
<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Streptococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{ff}
<u>Грам-позитивни анаероби:</u> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Грам-негативни анаероби:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Микроорганизми с вродена резистентност</u>
<u>Грам-позитивни аероби:</u> <i>Enterococci</i> , включително <i>Enterococcus faecalis</i> и <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria spp.</i>
<u>Грам-позитивни анаероби:</u> <i>Clostridium difficile</i>
<u>Грам-негативни анаероби:</u>



<i>Bacteroides spp.</i> (щамове на <i>Bacteroides fragile</i> са предимно резистентни).
Други <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
[†] За метицилин-чувствителните <i>S. aureus</i> е присъща ниска чувствителност към цефтазидим. Всички метицилин резистентни щамове на <i>S. aureus</i> са резистентни на цефтазидим. ^{††} <i>S. pneumoniae</i> с интермедиерна чувствителност или резистентни към пеницил се очаква да имат най-малко понижена чувствителност към цефтазидим. ⁺ Висока резистентност е наблюдавана в една или повече области/ страни/ региони от ЕС.

При използване на ICS agar дилуционния метод (или негов еквивалент) за изследване на чувствителността, критериите за дилуционните методи са:

МИК < 16mg/литър	Чувствителен
МИК > 16 но < 64mg/литър	Умерено чувствителен (т.е. чувствителен на високи дози или ако инфекцията е ограничена в тъкани или течности (като урина), в които се достигат високи нива на антибиотика)
МИК ≥ 64mg/литър	Резистентен

In vitro цефтазидим не е активен спрямо метицилин резистентните стафилококи; *Streptococcus faecalis* и много други ентерококи; *Listeria monocytogenes*; *Campylobacter spp.* или *C.difficile*. Цефтазидим и аминогликозидите са показали синергизъм *in vitro* спрямо някои щамове на *P.aeruginosa* и на *Enterobacteriaceae*. Цефтазидим и карбеницилин също са показали синергизъм *in vitro* спрямо *P.aeruginosa*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След интрамускулно приложение на 500 mg и 1g цефтазидим за кратко време се достигат върхови плазмени концентрации съответно от 18 и 37 mg/l около 5 минути след интравенозна болусна инжекция на 500 mg, 1 g и 2 g, плазмените нива на продукта са съответно 46, 87 и 170 mg/l.

Разпределение

Ефективни терапевтични концентрации се запазват в продължение на 8-12 часа в серума след интрамускулно и интравенозно приложение. Приблизително 10% от приетата доза се свързва с плазмените протеини. Концентрации, надвишаващи MIC за повечето патогени могат да се установят в кости, миокард, жлъчен сок, хрчки, пот, и синовиална, перитонеална и плеврална течност. Продуктът преминава през плацентата и се отделя и през кърмата. При менингити в ЦНС се установяват терапевтични плазмени концентрации в стойности от 4 до 20 mg/l или по-високи.

Метаболизъм

Цефтазидим не се метаболизира в организма.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране е около 2 часа. Продуктът се екскретира непроменен в урината чрез гломерулна филтрация. За 24 часа се екскретират около 80-90% от приетата доза. Елиминирането на цефтазидим е по-бавно при пациенти с увредена бъбречна функция, около 1% се излъчва с жлъчката, като по този начин се ограничава количеството, достигащо червата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани продължителни проучвания при животни за оценка на канцерогенност. Микронуклеарният тест при мишки и теста Ames са негативни за наличие на мутагенен ефект.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев карбонат

6.2 Несъвместимости

Разтворите на Кефадим, както на повечето бета-лактамни антибиотици, не трябва да се прибавят към разтвори на аминогликозидни антибиотици, поради възможността от взаимодействие. Но, ако е показано лечение едновременно с Кефадим и аминогликозид, всеки един от тези антибиотици трябва да бъде приложен в различни места.

Съобщавана е преципитация, когато ванкомицин е добавен към разтвор на цефтазидим. Ето защо, ще бъде уместно измиването на инструментариума за венозното прилагане между приемите на двата агента.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след разтваряне: до 24 часа при температура 2-8 °C.

6.4 Специални условия за съхранение

Неразтворени флакони: Да се пазят от светлина. Да се съхраняват при температура под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка:

Кефадим се доставя като стерилен прах в Тип I стъклени флакони за еднократно дозиране, с гумена запушалка и алуминиева капачка.

Вторична опаковка:

Кефадим се предлага, опакован в картонена кутия по един, по десет или по сто флакона, придружен с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Цветът на разтвора е жълтозелен, в зависимост от разтворителя, концентрацията и условията на съхранение.

Кефадим е съвместим с повечето най-често използвани венозни инфузионни течности. Разтвори в концентрации между 1 mg/ml и 40mg/ml в следните инфузионни течности могат да бъдат съхранявани до 24 часа на стайна температура: 0.9% Sodium Chloride Injection BP; M/6 Sodium Lactate Injection BP; Ringer's Injection USP; Lactated Ringer's Injection USP; 5% Dextrose Injection BP; 0.225% Sodium Chloride и 5% Dextrose Injection BP; 10% Dextrose Injection BP и 10% Invert Sugar във вода за инжектиране.

В концентрации от 4 mg/ml е установено, че Кефадим е съвместим за 24 часа при стайна температура в 0.9% Sodium Chloride Injection или в 5% Dextrose Injection, когато е смесена с цефтазидим натрий 3 mg/ml; хепарин 10 U/ml или 50 U/ml или калиев хлорид 10 mEq/l или 40 mEq/l.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално, като мънните разтвори трябва да се изхвърлят и да не се употребяват.

Прахчето и разтворът на Кефадим ще потъмнеят в зависимост от условията на съхранение. Ефектът на продукта не се повлиява, ако условията на съхранение и срокът за съхранение са спазвани.



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
„Г.М.Димитров” № 1,
гр. София 1172 България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20100016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.01.2010
Дата на подновяване на разрешение за употреба: 08.05.2015

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2024

