

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Департамента
Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники
МЗ РФ
_____ А.Н. Шиморков
"17" 06 2003 г.

ОДОБРЕНО
Фармакологическим комитетом
МЗ РФ
Протокол № 16
"17" апреля 2003 г.

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРТУМ(FORTUM)

Регистрационный номер:
Международное непатентованное название: цефтазидим
Химическое название: (Z)-7-[2-(2 амино-1,3 –тиазол-4-ил)-2-(1-карбокси-1-метилэтоксиимино)ацетамидо]-3-(1-пиридиниометил)-3-цефем-4-карбоксилат, пентагидрат.
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инъекций
Состав препарата
Активное вещество: цефтазидим (в форме пентагидрата) в количестве 250 мг, 500 мг, 1г, 2 г, в одном флаконе.
Вспомогательные вещества: натрия карбонат (безводный), углерода диоксид.
Описание: порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакотерапевтическая группа: Антибиотик, цефалоспорин
Код АТХ: J01D A11.

Фармакодинамика
Цефтазидим является цефалоспориновым антибиотиком III поколения.
Цефтазидим оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Широкий спектр патогенных возбудителей чувствителен к цефтазидиму, включая штаммы, резистентные к гентамицину и другим аминогликозидам. Цефтазидим устойчив к действию большинства β-лактамаз грам-положительных и грам-отрицательных бактерий.
Цефтазидим активен in vitro против следующих микроорганизмов:
Грам-отрицательные:
Pseudomonas aeruginosa,
Pseudomonas spp. (включая *Ps. pseudomallei),*
Klebsiella spp. (включая *Klebsiella pneumoniae),*
Proteus mirabilis,
Proteus vulgaris,

Morganella morganii,
Proteus rettgeri,
Providencia spp.,
Escherichia coli,
Enterobacter spp.,
Citrobacter spp.,
Serratia spp.,
Salmonella spp.,
Shigella spp.,
Yersinia enterocolitica,
Pasteurella multocida,
Acinetobacter spp.,
Neisseria gonorrhoeae,
Neisseria meningitidis,
Haemophilus influenzae (включая штаммы, устойчивые к ампициллину),
Haemophilus parainfluenzae (включая штаммы, устойчивые к ампициллину).
Грам-положительные:
Staphylococcus aureus (штаммы, чувствительные к метициллину),
Staphylococcus epidermidis (штаммы, чувствительные к метициллину),
Micrococcus spp.,
Steptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы А),
Streptococcus группы В *(Strept. agalactiae),*
Streptococcus pneumoniae,
Streptococcus mitis,
Streptococcus spp. (исключая *Streptococcus faecalis).*
Анаэробы:
Peptococcus spp.,
Peptostreptococcus spp.,
Streptococcus spp.,
Propionibacterium spp.,
Clostridium perfringens,
Fusobacterium spp.,
Bacteroides spp., (многие штаммы *Bacteroides fragilis* являются резистентными).
Цефтазидим не активен в отношении следующих микроорганизмов:
метициллин-устойчивые стафилококи, *Streptococcus faecalis* и многие другие *Enterococci, Listeria monocytogenes, Campylobacter spp., Clostridium difficile.*

Фармакокинетика
Абсорбция
После внутримышечного введения цефтазидима в дозе 500 мг и 1 г в плазме быстро достигаются максимальные концентрации препарата (18 мг/л и 37 мг/л соответственно). Через 5 мин после внутривенного болюсного введения препарата в дозе 500 мг, 1 г или 2 г его плазменные концентрации составляют 46 мг/л, 87 мг/л и 170 мг/л соответственно.



Распределение

В плазме сохраняются терапевтически эффективные концентрации цефтазидима через 8-12 ч после внутривенного или внутримышечного введения.

Связь с белками плазмы крови составляет около 10%.

Концентрации цефтазидима, превышающие минимальные ингибирующие концентрации для большинства распространенных патогенных микроорганизмов, могут быть достигнуты в костной ткани, тканях сердца, желчи, мокроте, синовиальной жидкости, внутриглазной жидкости, в плевральной и перитонеальной жидкостях. Цефтазидим легко проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. При отсутствии воспалительного процесса в менингеальных оболочках цефтазидим плохо проникает через гемато-энцефалический барьер, концентрация препарата в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) низкая. При менингите в ЦСЖ достигаются терапевтические концентрации цефтазидима, составляющие 4-20 мг/л и выше.

Метаболизм

Цефтазидим не метаболизируется в организме.

Выделение

Период полувыведения около 2 ч. Цефтазидим выделяется в неизмененном виде с мочой путем клубочковой фильтрации, причем около 80-90% от введенной дозы выделяется с мочой в течение 24 ч. При нарушении функции почек скорость выведения цефтазидима снижается. Менее 1% препарата выделяется с желчью. У новорожденных продолжительность периода полувыведения больше, чем у взрослых, в 3-4 раза.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Тяжелые инфекции, включая внутрибольничные (септицемия, бактериемия, перитонит, менингит, инфекции у пациентов со сниженным иммунитетом, инфицированные ожоги)
- Инфекции дыхательных путей и инфекции у больных муковисцидозом
- Инфекции ЛОР органов
- Инфекции мочевыводящих путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и брюшной полости
- Инфекции костей и суставов
- Инфекции, связанные с проведением диализа
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях на предстательной железе (трансуретральная резекция).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к цефтазидиму или любому другому компоненту препарата.
- Гиперчувствительность к другим цефалоспориновым антибиотикам, пенициллинам.

С осторожностью следует применять при почечной недостаточности, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в том числе в анамнезе и при

неспецифическом язвенном колите), беременности, в период лактации и у новорожденных, при комбинировании с " петлевыми " диуретиками и аминогликозидами.

Применение при беременности и в период лактации
Нет данных, подтверждающих эмбриотоксическое или тератогенное действие цефтазидима, однако, Фортум следует с осторожностью назначать женщинам в первые месяцы беременности и детям в период новорожденности.
Цефтазидим выделяется с грудным молоком, поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата кормящим женщинам.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания, локализации, вида возбудителя и его чувствительности к препарату, а также от возраста пациента и функции почек. Максимальная суточная доза составляет 6 г.
Препарат вводят внутривенно или глубоко внутримышечно в область верхнего наружного квадранта большой ягодичной мышцы или латеральной части бедра.
Раствор цефтазидима можно вводить непосредственно в вену или в трубку инфузионной системы.

Взрослые
1-6 г/сутки в 2 или 3 приема внутривенно или внутримышечно.

- Обычно назначают по 1 г каждые 8 ч или по 2 г с интервалом 12 часов
- При тяжелых инфекциях, особенно у пациентов со сниженным иммунитетом (включая пациентов с нейтропенией), по 2 г каждые 8 ч или 12 часов, или по 3 г каждые 12 часов.
- При инфекциях мочевыводящих путей и инфекциях легкого течения рекомендуется вводить по 500 мг или 1 г каждые 12 часов
- Для лечения инфекционных осложнений при муковисцидозе, вызванных *Pseudomonas*, назначают по 100-150 мг/кг/сутки (в 3 приема)
- При операциях на предстательной железе Фортум назначают в дозе 1 г во время вводной анестезии и вторую дозу вводят при удалении катетера.

Дети старше 2 месяцев
30-100 мг/кг/сутки (в 2 или 3 приема).
Детям со сниженным иммунитетом, муковисцидозом и менингитом Фортум может быть назначен в дозах до 150 мг/кг/сутки (максимально 6 г/сутки) в 3 приема.
Новорожденные до 2 месяцев
25-60 мг/кг/сутки в 2 приема.
Пациенты пожилого возраста
Рекомендованная доза цефтазидима не должна превышать 3 г/сутки, особенно у пациентов старше 80 лет.
Пациенты с почечной недостаточностью
Цефтазидим выводится почками в неизмененном виде. Поэтому пациентам с нарушением функции почек дозу цефтазидима рекомендуется снижать.

Начальная доза составляет 1 г. Поддерживающую дозу подбирают в зависимости от скорости гломерулярной фильтрации.

Поддерживающие дозы цефтазидима при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	*Концентрация креатинина в сыворотке, мкмоль/л (мг/дл)*	*Рекомендуемые разовые дозы цефтазидима (г)*	*Частота введения препарата*
>50	<150 (<1.7)	Стандартные дозы	
50-31	150-200 (1.7-2.3)	1.0	Каждые 12 ч
30-16	200-350 (2.3-4.0)	1.0	Каждые 24 ч
15-6	350-500 (4.0-5.6)	0.5	Каждые 24 ч
<5	>500 (>5.6)	0.5	Каждые 48 ч

Пациентам с тяжелыми инфекциями можно увеличить поддерживающую дозу на 50% или частоту введения препарата. У таких пациентов следует контролировать уровень цефтазидима в сыворотке крови; сывороточная концентрация цефтазидима не должна превышать 40 мг/л.

Для детей клиренс креатинина рассчитывается в соответствии с идеальной массой или площадью поверхности тела.

Гемодиализ

Во время гемодиализа период полувыведения составляет 3-5 часов.

После каждого сеанса гемодиализа вводят поддерживающие дозы цефтазидима в соответствии с приведенной выше таблицей.

Перитонеальный диализ

Цефтазидим можно применять во время перитонеального диализа. Таким пациентам вводится 0.5 г препарата каждые 24 часа.

Для пациентов с почечной недостаточностью, находящихся в отделении интенсивной терапии на непрерывном гемодиализе с использованием артерио-венозного шунта, и для пациентов, находящихся на высокоскоростной гемофильтрации, рекомендуемая доза составляет 1 г/сутки ежедневно (в один или несколько приемов).

Для пациентов, находящихся на гемофильтрации с низкой скоростью, рекомендуются такие же дозы препарата, как при нарушении функции почек.

Пациентам, находящимся на гемодиализе или гемофильтрации с использованием вено-венозного шунта, рекомендуются дозы, представленные в таблице.

Дозы цефтазидима у пациентов, находящихся на гемофильтрации с применением вено-венозного шунта

Клиренс креатинина (мл/мин)	*Поддерживающая доза (мг) в зависимости от скорости ультрафильтрации (мл/мин) **			
	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*

**Поддерживающая доза назначается каждые 12 часов.*

Дозы цефтазидима у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе с применением вено-венозного шунта.

Клиренс креатинина (мл/мин)	*Поддерживающая доза (мг) в зависимости от скорости диализа**					
	1.0 л/час			*2.0 л/час*		
	Скорость ультрафильтрации (л/час)			*Скорость ультрафильтрации (л/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

** Поддерживающая доза назначаеься каждые 12 часов*

Инструкция по приготовлению раствора

Фортум в форме порошка находится во флаконах под пониженным давлением. При растворении порошка выделяется двуокись углерода и давление во флаконе повышается, поэтому в полученном готовом растворе препарата могут присутствовать небольшие пузырьки двуокиси углерода, на что можно не обращать внимания.

Кол-во цефтазидима во флаконе		*Кол-во растворителя (мл)*	*Приблизительная концентрация (мг/мл)*
250 мг	*В/м*	*1.0 мл*	*210*
	В/в	*2.5 мл*	*90*
500 мг	*В/м*	*1.5 мл*	*260*
	В/в	*5.0 мл*	*90*
1 г	*В/м*	*3.0 мл*	*260*
	В/в болюс	*10.0 мл*	*90*
	В/в инфузия	*50.0 мл**	*20*
2 г	*В/в болюс*	*10.0 мл*	*170*
	В/в инфузия	*50.0 мл**	*40*

*Добавление раствора проводят в 2 приема.

Фортум совместим с большинством наиболее распространенных растворов для внутривенного введения.
В зависимости от концентрации, вида растворителя и условий хранения, полученный раствор Фортума может иметь цвет от светло-желтого до темно-желтого. Если соблюдены правила разведения препарата, то его эффективность не зависит от оттенка раствора.
Цефтазидим в концентрации от 1 до 40 мг/мл совместим со следующими растворами:

- 0.9% раствор натрия хлорида;
- раствор Хартмана
- 5% раствор декстрозы;
- 0.225% раствор натрия хлорида и 5% раствор декстрозы;
- 0.45% раствор натрия хлорида и 5% раствор декстрозы;
- 0.9% раствор натрия хлорида и 5% раствор декстрозы;
- 0.18% раствор натрия хлорида и 4% раствор декстрозы;
- 10% раствор декстрозы;
- декстран 40 для инъекций 10% в 0.9% растворе натрия хлорида;
- декстран 40 для инъекций 10% в 5% растворе декстрозы;
- декстран 70 для инъекций 6% в 0.9% растворе натрия хлорида;
- декстран 70 для инъекций 6% в 5% растворе декстрозы.

Цефтазидим в концентрации от 0.05 до 0.25 мг/мл совместим с раствором для интраперитонеального диализа (лактат).
Для внутримышечного введения цефтазидим может быть разведен 0.5% или 1% раствором лидокаина гидрохлорида.
Если цефтазидим в концентрации 4 мг/мл смешивают со следующими растворами, то оба компонента сохраняют активность:

- гидрокортизона (гидрокортизона натрия фосфат) 1 мг/мл в 0.9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы;
- клоксациллина (клоксациллин натрия) 4 мг/мл в 0.9% растворе натрия хлорида;
- гепарина 10 МЕ/мл или 50 МЕ/мл в 0.9% растворе натрия хлорида;
- хлорида калия 10 мЭк/л или 40 мЭк/л в 0.9% растворе натрия хлорида.

При смешивании раствора цефтазидима (500 мг в 1.5 мл воды для инъекций) и метронидазола (500 мг/100 мл) оба компонента сохраняют свою активность.

Приготовление раствора для внутримышечного или внутривенного болюсного введения

1. Иглу шприца ввести во флакон через резиновую пробку и добавить через нее рекомендуемое количество растворителя.
2. Вынуть иглу шприца и встряхнуть флакон, чтобы получился прозрачный раствор.
3. Перевернуть флакон. При полностью вставленном в шприц поршне проколоть иглой резиновую пробку флакона и продвинуть ее во флакон так, чтобы она полностью находилась в растворе. Набрать весь раствор в шприц. Раствор в шприце может содержать небольшие пузырьки двуокиси углерода.



Приготовление раствора для внутривенных инфузий (флаконы по 1 г и 2 г):

1. Ввести иглу шприца во флакон через резиновую пробку и добавить через нее 10 мл растворителя.
2. Вынуть иглу шприца и встряхнуть флакон, чтобы получился прозрачный раствор.
3. Вставить иглу для выхода газа во флакон через резиновую пробку, чтобы снизить внутреннее давление во флаконе.
4. Не убирая иглу для выхода газа, добавить во флакон через иглу шприца оставшееся количество растворителя. Вынуть из пробки флакона обе иглы (иглу для выхода газа и иглу шприца), встряхнуть флакон и установить его для проведения инфузии.

Для обеспечения стерильности важно не вводить во флакон иглу для выхода газа до тех пор, пока порошок не растворится.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: флебит или тромбофлебит при внутривенном введении; боль жжение, уплотнение в месте инъекции при внутримышечном введении.

Реакции гиперчувствительности: пятнисто-папулезная сыпь, крапивница, лихорадка, зуд, ангионевротический отек, бронхоспазм, снижение артериального давления, экссудативная мультиформная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли; орофарингеальный кандидоз, колит. Как и при применении других цефалоспоринов, колит может быть вызван *Clostridium difficile* и проявляться как псевдомембранозный колит.

Со стороны мочеполовой системы: кандидозный вагинит, нарушение функции почек.

Со стороны гепатобилиарной системы и поджелудочной железы: очень редко желтуха.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, нарушение вкусовых ощущений. У пациентов с почечной недостаточностью чаще, чем у других, отмечаются неврологические нарушения, включающие тремор, миоклонию, судороги, энцефалопатию, кому.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, ложноположительная прямая реакция Кумбса, тромбоцитоз, повышение активности "печеночных" ферментов - АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и щелочной фосфатазы. Иногда наблюдается преходящее повышение уровня мочевины, азота мочевины и/или креатинина в крови.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лимфоцитоз, гемолитическая анемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: неврологические осложнения с развитием энцефалопатии, судорог и комы.

Лечение: симптоматическое, поддерживающее, гемодиализ, перитонеальный диализ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАМИ

Фортум совместим с большинством растворов для внутривенного введения. Однако цефтазидим менее стабилен в растворе бикарбоната натрия, поэтому его не рекомендуется использовать в качестве растворителя.

Фармацевтически не совместим с аминогликозидами, гепарином, ванкомицином. хлорамфениколом. Хлорамфеникол действует как антагонист цефтазидима и других цефалоспоринов.

При добавлении ванкомицина к раствору цефтазидима отмечается выпадение осадка, поэтому рекомендуется промывать инфузионную систему между введениями этих двух препаратов.

Одновременное введение высоких доз цефтазидима и нефротоксических препаратов может оказывать неблагоприятное воздействие на функцию почек.

Петлевые диуретики, аминогликозиды, ванкомицин, клиндамицин снижают клиренс, в результате чего возрастает риск нефротоксического действия.

Бактериостатические антибиотики (в т.ч. хлорамфеникол) снижают действие бета-лактамных антибиотиков.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии аллергической реакции к цефтазидиму препарат следует немедленно отменить, в тяжелых случаях может потребоваться применение адреналина, гидрокортизона, антигистаминных препаратов и проведение других экстренных мероприятий.

При одновременном приеме цефалоспоринов в высокой дозе с нефротоксическими препаратами, такими как аминогликозиды и диуретики (фуросемид), необходимо контролировать функцию почек. Однако, нет данных, что цефтазидим в терапевтических дозах нарушает функцию почек.

Поскольку цефтазидим выводится через почки, у пациентов с почечной недостаточностью его доза должна быть снижена в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, в том числе и цефтазидима, может привести к увеличению роста нечувствительных микроорганизмов (например *Candida, Enterococci*), при этом может потребоваться прекращение лечения или проведение соответствующей терапии. Во время лечения необходимо постоянно оценивать состояние больного.

При лечении цефтазидимом у некоторых первоначально чувствительных штаммов *Enterobacter и Serratia* может развиваться резистентность, поэтому при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, следует периодически проводить исследование на чувствительность к антибиотикам.

Цефтазидим не влияет на результаты определения глюкозы в моче с помощью ферментных методов, но может быть слабое взаимодействие с методами, основанными на восстановлении меди (Бенедикта, Фелинга, Клинитест).

Цефтазидим не влияет на количественное определение креатинина щелочно-пикратным методом.

ФОРМА ВЫПУСКА

Флаконы по 250 мг, 500 мг, 1 г или 2 г цефтазидима; 1 флакон помещен в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.
Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б
Хранить при температуре не выше 25° С в защищенном от света месте.
После разведения растворы хранить 24 часа при комнатной температуре (не выше 25° С) или 7 дней в холодильнике.
Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Проиводится компанией **ГлаксоСмитКляйн С.п.А** (Италия).

Адрес представительства: 117418 Москва, Новочеремушкинская ул.,61.
Тел/факс: 777-89-41/04

Директор ИДКЭЛ, профессор **Чельцов В.В.**

Менеджер по регистрации компании ГлаксоСмитКляйн **Ивлева Ж.Ю.**