

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ТУЛІЗІД**  
**(TULIZID)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ceftazidime;

1 флакон містить цефтазидиму пентагідрату 1 г у перерахуванні на цефтазидим;

*допоміжна речовина:* натрію карбонат.

**Лікарська форма.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины третього покоління.

Код АТС J01D D02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до цефтазидиму мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів, включаючи інфекції нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з муковісцидозом;
- інфекції сечових шляхів (у тому числі передопераційна профілактика у разі трансуретральної простатектомії);
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції жовчних шляхів;
- інфекції черевної порожнини;
- інфекції кісток і суглобів;
- інфекції, пов'язані з перитонеальним діалізом і з тривалим амбулаторним перитонеальним діалізом;
- менінгіт, обумовлений аеробними грамнегативними мікроорганізмами;
- інфекції, що супроводжуються тяжкою нейтропенією (у комбінації з іншими антимікробними препаратами, наприклад, аміноглікозидами).

**Протипоказання.**

Гіперчутливість до пеніцилінів, цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків; період загітності і годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат вводять внутрішньовенно або у вигляді глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у верхньозовнішній квадрант сідниці або в латеральну частину стегна.

Попередньо проводиться шкірний тест на переносимість препарату, за умови відсутності протипоказань до його проведення.

Доза препарату встановлюється індивідуально, з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, локалізації інфекції, чутливості збудника, віку та маси тіла пацієнта, функції нирок.

Лікування необхідно продовжувати не менше 48 годин після покращання стану хворого.

*Дози для всіх вікових груп пацієнтів з нормальною функцією нирок*

Вікова група	Інфекції	Доза
Дорослі	Звичайний режим дозування	1 г кожні 8 годин або 2 г кожні 12 годин
	Тяжкі інфекції та інфекції у пацієнтів з нейтропенією	2 г кожні 8 годин або 3 г кожні 12 годин
	Інфекції сечових шляхів	1 г кожні 12 годин
	Профілактика у разі простатектомії	1 г при введенні та 1 г при видаленні катетера
	Інфекції нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з муковісцидозом	100 - 150 мг/кг на добу, розділені на 3 введення. Не перевищувати 9 г на добу
Літні пацієнти	Усі інфекції, особливо в осіб старше 80 років	Не перевищувати 3 г на добу*
Немовлята старше 2 місяців і старші діти	Звичайний режим дозування	30 - 100 мг/кг на добу, розділені на 2 - 3 введення
	Тяжкі інфекції	До 150 мг/кг на добу, розділені на 3 введення. Максимальна добова доза – 6 г
Новонароджені і діти молодше 2 місяців	Звичайний режим дозування	25 - 60 мг/кг на добу, розділені на 2 введення**

\* У літніх пацієнтів з гострими захворюваннями кліренс цефтазидиму звичайно знижений.

\*\* Період напіввиведення цефтазидиму із плазми може бути у 3 - 4 рази вищий, ніж у дорослих.

#### Дозування при порушенні функції нирок

Цефтазидим повністю виводиться шляхом клубочкової фільтрації. Дозу слід знизити, якщо швидкість клубочкової фільтрації – менше 50 мл/хв.

У дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю початкова доза препарату становить 1 г, потім необхідна корекція дози (див. таблицю).

Кліренс креатиніну, мл/хв	Вміст креатиніну сироватки*, мкмоль/л (мг/дл)	Доза цефтазидиму, г	Інтервал між введеннями, годин
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	1	12
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4)	1	24
15 - 6	350 - 500 (4 - 5,6)	0,5	24
Менше 5	Більше 500 (більше 5,6)	0,5	48

\* Це приблизні величини, які не завжди відображають стан функції нирок у пацієнтів, особливо літніх.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю і тяжкими інфекціями, особливо у пацієнтів з нейтропенією, наведені у таблиці разові дози можуть бути збільшені на 50 % або збільшена частота введення. У такому разі слід контролювати рівень цефтазидиму у сироватці крові, який не повинен перевищувати 40 мг/л.

Після кожної процедури гемодіалізу вводять підтримуючі дози препарату відповідно до наведеної вище таблиці.

При перитонеальному діалізі, крім внутрішньовенного введення, Тулізид можна додавати до діалізного розчину (125 - 250 мг на 2 л діалізного розчину).

Для дорослих з нирковою недостатністю, які знаходяться на тривалому гемодіалізі з використанням артеріовенозного шунта та для пацієнтів, які знаходяться на гемофільтрації високої швидкості у відділенні інтенсивної терапії, рекомендована доза становить 1 г на добу щоденно (за один або декілька прийомів). Для пацієнтів, які знаходяться на гемофільтрації низької швидкості, призначають рекомендовані дози при порушенні функції нирок.

Пацієнтам літнього віку, враховуючи знижений кліренс препарату, при гострих захворюваннях рекомендується призначати Тулізид у дозі не більше 3 г на добу, особливо пацієнтам старше 80 років.

*Приготування розчинів цефтазидиму*

Спосіб введення	Доза цефтазидиму, г	Кількість розчинника, що додається, мл	Об'єм розчину у флаконі, мл	Концентрація цефтазидиму у флаконі, мг/мл
внутрішньом'язово	1	3	3,8	263
внутрішньовенно, струминно	1	10	11	91

Розчини готують безпосередньо перед введенням.

*Внутрішньом'язове введення.* Для приготування розчину використовують стерильну воду для ін'єкцій або 0,5 чи 1 % розчин лідокаїну (див. таблицю). Розчин вводять глибоко в верхньозовнішній квадрант великого сідничного м'яза або в латеральну частину стегна.

Перед застосуванням слід попередньо проводити шкірний тест на чутливість до лідокаїну.

*Внутрішньовенне струминне введення.* Для приготування розчину використовують стерильну воду для ін'єкцій (див. таблицю). Розчин вводять повільно протягом 5 хв.

*Внутрішньовенне краплинне введення (інфузія).* На першому етапі розчин готують як для внутрішньовенного струминного введення. На другому етапі отриманий розчин додатково розводять у 100 мл рідини для внутрішньовенного введення.

При приготуванні розчинів для ін'єкцій/інфузій в діапазоні концентрацій цефтазидиму від 20 мг/мл до 333 мг/мл порошок Тулізид можна змішувати з такими розчинами:

- 0,9 % розчин натрію хлориду (фізіологічний розчин);
- 5 % розчин глюкози;
- 5 % розчин глюкози + 0,9 % розчин натрію хлориду;
- розчин Рінгера лактат.

Розчин вводять повільно протягом 1,5 - 2 години.

Розчин препарату можна вводити безпосередньо у вену або в трубку інфузійної системи.

Тулізид у формі порошку знаходиться у флаконі під низьким тиском. При розчиненні порошку виділяється діоксид вуглецю і тиск у флаконі підвищується. Тому з метою полегшення застосування рекомендується дотримуватися такого методу приготування розчину для внутрішньом'язового або внутрішньовенного болюсного введення:

- проколоти голкою шприца кришку флакона та ввести рекомендовану кількість розчинника;
- вийняти голку та збовтувати флакон протягом 1 - 2 хв до утворення прозорого розчину;
- перевернути флакон, вставити голку шприца в кришку флакона так, щоб голка повністю знаходилась у рідині, та набрати весь розчин у шприц. У відібраному розчині можуть знаходитись пухирці вуглекислого газу, які треба видалити зі шприца перед ін'єкцією.

***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями є місцеві реакції при внутрішньовенній ін'єкції (флебіт, тромбофлебіт, біль та/або запалення у місці введення), алергічні реакції (свербіж, висипи, поліморфна еритема, у поодиноких випадках – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; були повідомлення про ангіоневротичний набряк і анафілаксію, включаючи бронхоспазм та/або гіпотензію) і порушення з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль, стоматит, коліт, включаючи псевдомембранозний коліт). Також можливі:

*порушення з боку крові і лімфатичної системи:* еозинофілія, гемолітична анемія, тромбоцитоз; рідко – лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, лімфоцитоз;

*порушення з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезія, погіршення смаку; у пацієнтів з порушеннями функції нирок, у яких доза цефтазидиму не була знижена, відмічались тремор, міоклонія, судомна енцефалопатія, кома;

*гепатобіліарні порушення:* підвищення печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази); у поодиноких випадках – жовтуха;

порушення з боку сечовидільної системи: підвищення рівня креатиніну, сечовини, азоту сечовини у сироватці;

лабораторні показники: можуть відмічатися тимчасові хибнопозитивні результати прямої реакції Кумбса.

### **Передозування.**

*Симптоми:* запалення і флебіт у місці введення; введення неадекватно високих доз, особливо при нирковій недостатності, може спричинити запаморочення, судомні напади, парестезії, головний біль, енцефалопатію, зміну показників лабораторних аналізів, включаючи підвищення креатиніну, печінкових ферментів, білірубину, позитивний тест Кумбса, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, подовження протромбінового часу.

*Лікування:* оскільки специфічний антидот відсутній, лікування симптоматичне та підтримуюче. У випадках тяжкого передозування, коли консервативна терапія не допомагає, концентрації препарату у крові можна зменшити шляхом гемодіалізу.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Експериментальні дані щодо ембріотоксичної та тератогенної дії цефтазидиму відсутні. Тому препарат не слід призначати у період вагітності.

Цефтазидим екскретує в молоко матері у низьких концентраціях, оскільки існує ризик виникнення у дитини діареї, підвищеної чутливості і грибкових інфекцій слизової оболонки, жінкам рекомендується припинити годування груддю під час лікування.

### **Діти.**

Тулізид застосовують дітям.

### **Особливі заходи безпеки.**

При призначенні препарату пацієнтам, яким необхідне обмеження натрію, слід враховувати, що цефтазидим містить натрій (52 мг при дозі 1 г цефтазидиму).

### **Особливості застосування.**

Якщо одна з нижчеперелічених позицій стосується хворого, необхідно ретельно переглянути співвідношення користі та ризику для пацієнта:

- новонароджені та дитячий вік до 1 місяця;
- кровотечі в анамнезі;
- захворювання травного тракту в анамнезі, особливо неспецифічний виразковий коліт;
- алергія на пеніциліни. У таких пацієнтів спостерігається перехресна підвищена чутливість до цефалоспоринів (3 - 7 %). Хоча у більшості хворих з алергією на пеніциліни цефалоспорини не спричиняли побічних реакцій, рекомендується в таких випадках призначати Тулізид з обережністю. Цефалоспорини можуть перешкоджати синтезу вітаміну К внаслідок пригнічення мікрофлори кишечника, що може призвести до зниження рівня залежних від вітаміну К факторів згортання крові, і у деяких випадках – до гіпотромбінемії та кровотечі.

Застосування вітаміну К швидко усуває вищенаведені симптоми.

При тяжкому перебігу захворювання у літніх пацієнтів, виснажених хворих, у пацієнтів з порушенням функції печінки та в осіб, які мають неповноцінне харчування, існує високий ризик виникнення кровотеч.

У деяких пацієнтів під час або після прийому цефалоспоринів може розвинутися псевдомембранозний коліт, що спричиняється токсином *Clostridium difficile*. При легкому перебігу достатньо відміни препарату, при тяжкому – рекомендоване відповідне лікування.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

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

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

За необхідності, для посилення антибактеріальної активності відносно *Pseudomonas aeruginosa*, можливе сумісне застосування Тулізиду з аміноглікозидами (гентаміцин, амікацин). При цьому для зменшення токсичного ефекту, препарати слід вводити в різні ділянки (при внутрішньом'язових ін'єкціях) і з інтервалом не менше ніж 1 години.

У разі одночасного застосування Тулізиду і хлорамфеніколу слід звертати увагу на можливу антагоністичну дію.

Одночасне введення Тулізиду (у високих дозах) і нефротоксичних препаратів може спричинити негативну дію на функцію нирок.

Одночасне застосування Тулізиду з аміноглікозидними антибіотиками або з діуретиками (фуросемід) може спричинити нефротоксичність (ураження функції нирок). Рекомендується моніторинг функції нирок, особливо при застосуванні високих доз аміноглікозидів або при тривалій терапії, через потенційну нейротоксичність і ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків.

#### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Цефтазидим є представником групи цефалоспоринів III покоління, має широкий спектр антибактеріальної дії. Діє бактерицидно, порушуючи синтез клітинної стінки мікроорганізмів, стійкий відносно більшості бета-лактамаз.

Препарат активний щодо грамнегативних мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* та ін. *Neisseria spp.*, більшості представників родини *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та ін. *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii* та ін. *Morganella spp.*, *Proteus mirabilis* (в тому числі індолпозитивний), *Proteus vulgaris* та інші *Proteus spp.*, *Providencia rettgeri* та інші *Providencia spp.* та *Serratia spp.*), *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus parainfluenzae* (включаючи штами, стійкі до ампіциліну), *Pasteurella multocida*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* та *Yersinia enterocolitica*.

Цефтазидим виявляє найбільшу активність серед цефалоспоринів III покоління відносно *Pseudomonas aeruginosa* та внутрішньогоспітальної інфекції.

Препарат активний відносно грампозитивних бактерій: *Micrococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* групи A та ін. *Streptococcus spp.* (за винятком *Streptococcus faecalis*), штамів, чутливих до метициліну: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*.

Цефтазидим активний відносно анаеробних бактерій: *Bacteroides spp.* (більшість штамів *Bacteroides fragilis* – резистентні), *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*

Препарат не активний відносно метицилінстійких штамів стафілококів, *Streptococcus faecalis*, *Campylobacter spp.*, *Chlamydia spp.*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes* та інших *Listeria spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*

**Фармакокінетика.** При внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні цефтазидиму швидко досягається висока концентрація препарату в плазмі крові (через 5 - 10 хв після внутрішньовенного та через 30 - 45 хв після внутрішньом'язового введення). Максимальна концентрація після внутрішньовенного введення досягається через 20 - 30 хв і становить від 42 до 170 мкг/мл (залежно від дози). Терапевтичні концентрації активної речовини в плазмі крові зберігаються протягом 8 - 12 годин, залежно від дози та способу введення препарату. Цефтазидим зв'язується з білками плазми менше ніж на 10 %. Легко проникає в мокротиння, в тканини (у тому числі кісткову тканину) та рідини (синовіальну, плевральну, перитонеальну) організму, через плацентарний бар'єр. Погано проникає через неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, у невеликій кількості проникає в грудне молоко. При запаленні мозкових оболонок цефтазидим виявляється в терапевтичних концентраціях у

спинномозковій рідині. Не метаболізується.

Виводиться цефтазидим здебільшого (80 - 90 %) нирками в незміненому вигляді протягом 24 годин. Період напіввиведення препарату становить 2 години. При порушенні функції нирок дозу препарату зменшують, оскільки подовжується його період напіввиведення.

**Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** майже білий або жовтуватий порошок.

**Несумісність.**

Тулізид не слід змішувати з розчинами з рН вище 7,5, наприклад, з розчином натрію бікарбонату для ін'єкцій. Тулізид не слід змішувати з аміноглікозидами у розчині для ін'єкцій через ризик появи осаду. Між введеннями цефтазидиму і ванкоміцину слід промивати канюлю і катетери для внутрішньовенного використання фізіологічним розчином для запобігання появи осаду.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1 г порошку у флаконах № 1, помічених у картонну коробку.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

«Туліп Лаб. Прайвіт Лімітед», Індія.

**Місцезнаходження.**

215, Ананд Радж Індустріал Естейт офф Л.Б.С. Марг,  
Бхандур(В), Мумбай – 400078, Індія.