Склад

діючі речовини: ceftazidime, avibactam;

1 флакон містить 2329,7 мг цефтазидиму пентагідрату, що еквівалентно 2000 мг цефтазидиму, та 543,5 авібактаму натрію, що еквівалентно 500 мг авібактаму;

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

Лікарська форма

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефтазидим, комбінації. Код АТХ J01D D52.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінзв’язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Авібактам утворює ковалентний зв’язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів A і C та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу B (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D.

Резистентність

Механізми бактеріальної резистентності, які потенційно можуть вплинути на активність цефтазидиму/авібактаму, включають мутантні або набуті ПЗБ, зниження проникності зовнішньої мембрани клітини для авібактаму або цефтазидиму, активне виведення (ефлюкс) авібактаму або цефтазидиму, а також бета-лактамази, стійкі до інгібування авібактамом і здатні гідролізувати цефтазидим.

Антибактеріальна активність при взаємодії з іншими антибактеріальними засобами

Не було відмічено синергізму чи антагонізму у дослідженнях *in vitro* щодо спільного застосування цефтазидиму/авібактаму з метронідазолом, тобраміцином, левофлоксацином, ванкоміцином, лінезолідом, колістином та тайгецикліном.

Критерії тестування чутливості

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST) для цефтазидиму/авібактаму:

Мікроорганізми	**Чутливість**	**Резистентність**
Enterobacteriaceae	≤8 мг/л	>8 мг/л
Pseudomonas aeruginosa	≤8 мг/л	>8 мг/л

Зв’язок фармакокінетики/фармакодинаміки

Антибактеріальна активність цефтазидиму відносно окремих патогенних мікроорганізмів якнайкраще корелювала з інтервалом часу (%), упродовж якого концентрація вільного препарату перевищувала МІК цефтазидиму/авібактаму протягом періоду між введеннями препарату (%ƒT > МІК цефтазидиму/авібактаму). Для авібактаму індекс фармакокінетики/фармакодинаміки − це інтервал часу (%), упродовж якого концентрація вільного препарату була вище порогової протягом періоду між введеннями препарату (%ƒT > $C_т$).

Клінічна ефективність відносно окремих патогенних мікроорганізмів

В ході клінічних досліджень продемонстровано ефективність препарату відносно бактерій, які були чутливі до цефтазидиму/авібактаму *in vitro* (див. нижче їх перелік за показаннями до застосування препарату).

Ускладнені внутрішньочеревні інфекції

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Citrobacter freundii*

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*

- *Pseudomonas aeruginosa*

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*

- *Pseudomonas aeruginosa*

Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована із штучною вентиляцією легень (ШВЛ)

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Клінічна ефективність цефтазидиму/авібактаму відносно перелічених нижче патогенних мікроорганізмів, актуальних для затверджених показань, не була встановлена, проте результати досліджень *in vitro* дають змогу припускати, що вони чутливі до цефтазидиму/авібактаму за умови відсутності набутих механізмів резистентності.

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*

В умовах *in vitro* перераховані нижче види мікроорганізмів є резистентними до цефтазидиму/авібактаму:

- *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливий та метицилінрезистентний)
- Анаероби
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Фармакокінетика

Розподіл

Ступінь зв’язування цефтазидиму та авібактаму з білками плазми становить приблизно 10 % і 8 % відповідно. Об’єми розподілу цефтазидиму та авібактаму в рівноважному стані були приблизно 22 л і 18 л відповідно у здорових дорослих добровольців після багатократного введення цефтазидиму/авібактаму в дозі 2000 мг/500 мг у вигляді інфузії протягом 2 годин кожні 8 годин. Цефтазидим і авібактам проникають в рідину епітеліального вистилання бронхів у концентраціях, які становлять 30 % від концентрацій в плазмі, при цьому профіль залежності концентрацій від часу в рідині епітеліального вистилання і плазмі крові схожий.

Проникність цефтазидиму через неушкоджений гематоенцефалічний бар’єр низька. При менінгіті концентрація в спинномозковій рідині досягає 4–20 мг/л або більше. Клінічні дослідження проникнення авібактаму через гематоенцефалічний бар’єр не проводилися; проте у кролів з менінгітом експозиція цефтазидиму та авібактаму в спинномозковій рідині становила 43 % і 38 % від значення AUC в плазмі відповідно. Цефтазидим добре проникає через плаценту та виділяється в грудне молоко.

Біотрансформація

Цефтазидим не піддається метаболізму. Не спостерігалося метаболізму авібактаму на препаратах печінки людини (мікросоми та гепатоцити). Незмінений авібактам був основним лікарським компонентом в плазмі та сечі людини після введення [^{14}C]-авібактаму.

Виведення

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) цефтазидиму та авібактаму після внутрішньовенного введення становить 2 години. Цефтазидим виділяється нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації; приблизно 80–90 % дози препарату виводиться нирками протягом 24 годин. Авібактам

виділяється нирками в незміненому вигляді, нирковий кліренс становить приблизно 158 мл/хв, що свідчить про активну секрецію в ниркових канальцях, окрім клубочкової фільтрації; приблизно 97 % дози препарату виводиться нирками, 95 % – протягом 12 годин. Менше 1 % цефтазидиму виводиться через печінку, і менше 0,25 % авібактаму виводиться через кишечник.

Лінійність/нелінійність

Параметри фармакокінетики цефтазидиму та авібактаму при разовому внутрішньовенному введенні мають приблизно лінійний характер в діапазоні досліджуваних доз (від 50 мг до 2000 мг). Після багатократних внутрішньовенних інфузій цефтазидиму/авібактаму в дозі 2000 мг/500 мг кожні 8 годин протягом 11 діб у здорових дорослих добровольців з нормальною функцією нирок не спостерігалося помітної кумуляції цефтазидиму та авібактаму.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня виведення цефтазидиму та авібактаму знижується. AUC авібактаму у пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок в середньому збільшується у 3,8 та 7 разів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки

Порушення функції печінки від легкого до помірного ступеня не впливало на параметри фармакокінетики цефтазидиму у пацієнтів, що отримували його внутрішньовенно в дозі 2000 мг кожні 8 годин протягом 5 діб, за умови, що функція нирок не була порушена. Параметри фармакокінетики цефтазидиму у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не досліджувалися. Параметри фармакокінетики авібактаму у пацієнтів з порушенням функції печінки будь-якого ступеня тяжкості не досліджувалися.

Оскільки цефтазидим і авібактам не піддаються значному метаболізму в печінці, системний кліренс будь-якої з діючих речовин препарату істотно не погіршується при порушенні функції печінки.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

У пацієнтів літнього віку було відмічено зменшення кліренсу цефтазидиму, головним чином, зменшення ниркового кліренсу цефтазидиму було пов’язане з віком. Після внутрішньовенного болюсного введення цефтазидиму в дозі 2000 мг кожні 12 годин пацієнтам у віці ≥ 80 років середнє значення періоду

напіввиведення становило від 3,5 до 4 годин.

Після одноразового внутрішньовенного введення 500 мг авібактаму у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин у літніх пацієнтів був збільшений період напіввиведення авібактаму, що могло бути пов’язано з віковим зниженням ниркового кліренсу.

Стать та раса

На фармакокінетику цефтазидиму/авібактаму суттєво не впливає ні стать, ні раса.

Показання

Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит;
- госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію.

Завіцефту також призначають для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування.

Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів.
- Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

In vitro авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному його захопленню з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенецид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56–70 % *in vitro* і, отже, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на

виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенециду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом.

Авібактам істотно не інгібував ізоферменти цитохрому P450 *in vitro*. Авібактам та цефтазидим в клінічно значущих концентраціях не індукували ізоферменти цитохрому P450 *in vitro*. Авібактам та цефтазидим в клінічно значущому діапазоні експозиції не інгібують основні транспортери в нирках та печінці, тому вірогідність виникнення лікарської взаємодії за допомогою цих механізмів вважається низькою.

Клінічні дані продемонстрували відсутність взаємодії цефтазидиму та авібактаму, а також цефтазидиму/авібактаму та метронідазолу.

Інші типи лікарських взаємодій

Застосування цефалоспоринів у високих дозах у комбінації з нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики (наприклад фуросемід), може негативно вплинути на функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Хлорамфенікол є антагоністом *in vitro* цефтазидиму та інших цефалоспоринів. Клінічна значущість цього явища невідома, проте через можливість антагонізму *in vivo* слід уникати сумісного застосування цих препаратів.

Особливості застосування

Реакції гіперчутливості

Можливий розвиток тяжких, іноді летальних реакцій гіперчутливості (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). У разі розвитку алергічної реакції необхідно негайно припинити лікування препаратом Завіцефта і вжити відповідних невідкладних заходів.

До початку лікування препаратом Завіцефта слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі реакції гіперчутливості до цефтазидиму, інших цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків. Слід дотримуватися обережності при призначенні цефтазидиму/авібактаму пацієнтам з нетяжкими реакціями гіперчутливості на пеніциліни, монобактами або карбапенеми в анамнезі.

Діарея, асоційована з *Clostridium difficile*

При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до

загрозливих життю форм. Тому важливо взяти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування препарату Завіцефта виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід розглянути питання про припинення лікування препаратом Завіцефта та застосування специфічного лікування, направленого проти *Clostridium difficile*. Не слід призначати лікарські засоби, які пригнічують перистальтику кишечнику.

Порушення функції нирок

Цефтазидим та авібактам виводяться нирками, тому дозу препарату слід знизити відповідно до ступеня тяжкості порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Іноді у пацієнтів з порушенням функції нирок, що отримували лікування цефтазидимом в дозі, не зниженій відповідно до порушеної функції нирок, спостерігалися неврологічні розлади, в тому числі тремор, міоклонус, безсудомний епілептичний статус, судоми, енцефалопатія та кома.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок рекомендується проводити ретельний моніторинг розрахункового кліренсу креатиніну. У деяких пацієнтів кліренс креатиніну, який розраховується із сироваткового креатиніну, може швидко змінюватися, особливо на початку лікування інфекції.

Нефротоксичність

Застосування цефалоспоринів у високих дозах у комбінації з нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики (наприклад фуросемід), може негативно вплинути на функцію нирок.

Прямий антиглобуліновий тест (ПАТ або проба Кумбса) на сероконверсію та потенційний ризик розвитку гемолітичної анемії

На тлі застосування цефтазидиму/авібактаму можливий позитивний результат прямого антиглобулінового тесту (ПАТ або проба Кумбса), що може перешкоджати проведенню проби крові на сумісність та/або викликати розвиток медикаментозної імунної гемолітичної анемії (див. розділ «Побічні реакції»). Хоча сероконверсія за результатами ПАТ у пацієнтів, що отримували препарат Завіцефта, часто відзначалася в клінічних дослідженнях (розрахунковий рівень сероконверсії в дослідженнях 3 фази становив від 3,2 до 20,8 % у пацієнтів з негативним результатом проби Кумбса на початку та щонайменше при одному подальшому контролі), під час лікування у таких пацієнтів ознак гемолізу виявлено не було. Проте не можна виключати можливість розвитку гемолітичної анемії, пов’язаної з терапією препаратом Завіцефта. Тому пацієнти з анемією, що розвинулася під час або після завершення лікування препаратом Завіцефта, мають бути обстежені для виключення гемолітичної анемії.

Обмеження клінічної бази даних

Клінічна ефективність та безпека препарату Завіцефта досліджувались при ускладнених внутрішньочеревних інфекціях, ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, госпітальної пневмонії, в тому числі пневмонії, асоційованої з ШВЛ.

Ускладнені внутрішньочеревні інфекції

У двох дослідженнях у пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями найбільш поширеним діагнозом (приблизно у 42 %) була апендикулярна перфорація або періапендикулярний абсцес. Приблизно 87 % пацієнтів мали показники за шкалою APACHE II ≤ 10 і в 4,0 % відмічена бактеріємія на початку дослідження. Смерть зареєстрована у 2,1 % (18 з 857) пацієнтів, які отримували препарат Завіцефта та метронідазол, та у 1,4 % (12 з 863) пацієнтів, які отримували меропенем.

У підгрупі з початковим кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв смерть зареєстрована у 16,7 % (9 з 54) пацієнтів, які отримували препарат Завіцефта та метронідазол, та у 6,8 % (4 з 59) пацієнтів, які отримували меропенем. Пацієнти з кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв отримували нижчу дозу препарату Завіцефта, ніж рекомендовано для такої підгрупи пацієнтів.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

У двох дослідженнях за участю 1091 пацієнта з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів було включено 381 (34,9 %) пацієнт з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів без пієлонефриту, тоді як 710 (65,1 %) пацієнтів мали гострий пієлонефрит (популяція mMITT). Загалом у 81 пацієнта (7,4 %) з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів була бактеріємія на початку дослідження.

Госпітальна пневмонія, в тому числі ШВЛ-асоційована пневмонія

У дослідженні за участю 808 пацієнтів з госпітальною пневмонією у 280 (34,7 %) була діагностована ШВЛ-асоційована пневмонія та у 40 (5,0 %) – бактеріємія на початку дослідження.

Пацієнти, які мають обмеження щодо вибору антибактеріальної терапії

Застосування цефтазидиму/авібактаму для лікування пацієнтів з грамнегативними аеробними інфекціями при обмеженому виборі лікування ґрунтується на досвіді застосування цефтазидиму як монотерапії та аналізі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних для цефтазидиму/авібактаму (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Спектр активності цефтазидиму/авібактаму

Цефтазидим малоактивний або неактивний відносно більшості грампозитивних мікроорганізмів, а також анаеробів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»). Слід застосовувати додаткові антибактеріальні препарати у разі підтвердженої або підозрюваної участі цих мікроорганізмів в інфекційному процесі.

Спектр інгібуючої дії авібактаму включає багато ферментів, які можуть інактивувати цефтазидим, у тому числі, бета-лактамази класів A і C за класифікацією Ambler. Авібактам не інгібує ферменти класу B (метало-бета-лактамази), а також не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Нечутливі мікроорганізми

Тривале застосування може призвести до збільшення зростання нечутливих мікроорганізмів (таких як ентерококи, гриби), що може потребувати припинення лікування або вжиття інших відповідних заходів.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Цефтазидим не впливає на результати визначення глюкозурії ензимними методами, проте може впливати на результати аналізу (псевдопозитивний результат) при застосуванні методів відновлення міді (Бенедикта, Фелінга, Клінітест).

Дієта з контролем споживання натрію

У кожному флаконі препарату міститься 6,44 ммоль натрію (приблизно 148 мг), що еквівалентно 7,4 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози натрію. Максимальна добова доза цього препарату еквівалентна 22,2 % рекомендованої ВООЗ максимальної норми щоденного споживання натрію.

Цю інформацію слід враховувати при застосуванні препарату Завіцефта пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Побічні реакції (наприклад запаморочення), що можуть виникати при застосуванні препарату Завіцефта, можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив цефтазидиму на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток. В дослідженнях на тваринах було зареєстровано репродуктивну токсичність авібактаму, при цьому тератогенної дії не виявлено.

Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик.

Годування груддю

Цефтазидим проникає у невеликих кількостях у грудне молоко. Невідомо, чи проникає авібактам у грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії цефтазидимом/авібактамом слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь лікування для матері.

Фертильність

Вплив цефтазидиму/авібактаму на фертильність людей не досліджувався. Відсутні дані досліджень про вплив цефтазидиму на фертильність тварин. У дослідженнях на тваринах не виявлено шкідливого впливу авібактаму на фертильність.

Спосіб застосування та дози

Застосовувати препарат Завіцефта для лікування дорослих пацієнтів з грамнегативними аеробними інфекціями при обмеженому виборі антибактеріальної терапії рекомендується тільки після консультації з лікарем, який має відповідний досвід лікування інфекційних захворювань (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

У таблиці 1 приведено рекомендації щодо внутрішньовенної дози препарату пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну ≥ 51 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Таблиця 1

Рекомендований режим дозування для пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≥ 51 мл/хв при внутрішньовенному застосуванні[1]

Тип інфекції	Доза цефтазидиму/ авібактаму	Частота введення	Тривалість інфузії	Тр
Ускладнена внутрішньочеревна інфекція [2,3]	2000 мг/500 мг	Кожні 8 годин	2 години	5–1
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит[3]	2000 мг/500 мг	Кожні 8 годин	2 години	5–1
Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ[3]	2000 мг/500 мг	Кожні 8 годин	2 години	7–1
Інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії [2,3]	2000 мг/500 мг	Кожні 8 годин	2 години	За інф кл ба пе [5]

[1] Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта – Голта.

[2] При підтвердженій або підозрюваній участі анаеробних патогенних мікроорганізмів в інфекційному процесі слід застосовувати препарат у комбінації з метронідазолом.

[3] При підтвердженій або підозрюваній участі грампозитивних патогенних мікроорганізмів в інфекційному процесі препарат слід застосовувати в комбінації з антибактеріальним лікарським засобом, ефективним відносно цих мікроорганізмів.

[4] Зазначена тривалість лікування може включати період внутрішньовенної терапії препаратом Завіцефта з подальшим переходом до застосування відповідного перорального антибактеріального лікарського засобу.

[5] Досвід застосування препарату Завіцефта понад 14 діб дуже обмежений.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку немає необхідності в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам з легкою нирковою недостатністю (розрахунковий кліренс креатиніну від ≥ 51 мл/хв до ≤ 80 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

У таблиці 2 приведено рекомендації щодо корекції дози препарату для пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Таблиця 2

Рекомендований режим дозування у пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв при внутрішньовенному застосуванні[1]

Розрахунковий кліренс креатиніну (мл/хв)	Режим дозування[2]	Частота	Тривал
31–50	1000 мг/250 мг	Кожні 8 годин	2 годи
16–30	750 мг/187,5 мг	Кожні 12 годин	2 годи
6–15	750 мг/187,5 мг	Кожні 24 години	2 годи
Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності, у тому числі пацієнти на гемодіалізі[3]	750 мг/187,5 мг	Кожні 48 годин	2 годи

[1] Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта – Голта.

[2] Рекомендації щодо дозування ґрунтуються на даних моделювання фармакокінетики.

[3] Цефтазидим та авібактам виводяться при гемодіалізі (див. розділи «Передозування» та «Фармакокінетика»). В дні проведення гемодіалізу препарат Завіцефта слід вводити після закінчення сеансу.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки немає необхідності в корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Препарат Завіцефта вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії об’ємом 100 мл протягом 120 хвилин.

Порошок слід розчинити водою для ін’єкцій, отриманий концентрат повинен відразу ж бути використаний для приготування розчину для інфузій.

При приготуванні розчину та під час його застосування слід використовувати стандартні асептичні методи роботи.

- Через голку шприца, введену в пробку флакона, необхідно ввести у флакон 10 мл стерильної води для ін’єкцій.
- Потім слід вийняти голку й струсити флакон до отримання прозорого розчину. Отриманий концентрат являє собою розчин блідо-жовтого кольору без сторонніх часток.
- Необхідно вставити голку для зниження внутрішнього тиску в пробку флакона після розчинення порошку.
- Потрібно відразу ж перенести весь вміст (приблизно 12,0 мл) отриманого розчину в інфузійний мішок (флакон). Зниження дози може бути досягнуте шляхом перенесення відповідного об’єму отриманого розчину в інфузійний мішок (флакон) з розрахунку того, що концентрація цефтазидиму та авібактаму в отриманому концентраті становить 167,3 мг/мл і 41,8 мг/мл відповідно. Для отримання дози 1000 мг/250 мг слід перенести 6 мл концентрату, а для дози 750 мг/187,5 мг – 4,5 мл концентрату.

Увага! Щоб зберегти стерильність препарату, дуже важливо не вставляти голку для зниження внутрішнього тиску у флакон до розчинення препарату.

Порошок цефтазидиму/авібактаму у флаконі слід розчиняти в 10 мл стерильної води для ін’єкцій з подальшим струшуванням флакона, поки вміст не розчиниться.

Інфузійний флакон може містить одну з перерахованих нижче рідин:

- розчин для ін’єкцій натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %);

- розчин для ін’єкцій декстрози 50 мг/мл (5 %);
- розчин для ін’єкцій натрію хлориду 4,5 мг/мл та декстрози 25 мг/мл (0,45 % натрію хлориду та 2,5 % декстрози);
- розчин Рінгера лактат.

Розчин для інфузій можна приготувати у флаконі зі 100 мл інфузійної рідини, з урахуванням індивідуальних вимог щодо введення рідин пацієнту.

Загальний проміжок часу від початку розчинення порошку до завершення приготування розчину для внутрішньовенної інфузії не повинен перевищувати 30 хвилин.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти

Безпека та ефективність для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені.

Наявні на цей час дані наведені в розділі «Побічні реакції», проте неможливо дати рекомендації щодо режиму дозування.

Передозування

Передозування цефтазидимом/авібактамом може призводити до неврологічних порушень, обумовлених цефтазидимом, які включають енцефалопатію, судоми та кому.

Концентрацію цефтазидиму в сироватці крові можна знизити за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. Протягом сеансу гемодіалізу тривалістю 4 години виводилося 55 % дози авібактаму.

Побічні реакції

Короткий огляд профілю безпеки

У семи клінічних дослідженнях 2 та 3 фази препарат Завіцефта отримували 2024 дорослих пацієнти. Найбільш частими побічними реакціями, зареєстрованими у ≥ 5 % пацієнтів, що отримували препарат Завіцефта, були позитивний результат прямої проби Кумбса, нудота та діарея. Нудота і діарея зазвичай були легкого або помірного ступеня.

Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні цефтазидиму як монотерапії та/або були виявлені в дослідженнях 2 та 3 фази застосування препарату Завіцефта. Побічні реакції класифіковані відповідно до частоти та класу системи органів. Частота побічних реакцій та/або потенційно клінічно значущих відхилень лабораторних показників представлена у вигляді такої градації: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 та < 1/1 000), дуже рідко (<1 /10 000), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії: часто – кандидоз (в тому числі вульвовагінальний кандидоз та кандидоз ротової порожнини); нечасто – коліт, викликаний Clostridium difficile, псевдомембранозний коліт.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – позитивний результат прямого тесту Кумбса; часто – еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія; нечасто – нейтропенія, лейкопенія, лімфоцитоз; частота невідома – агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактична реакція.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – парестезії.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, біль у животі, нудота, блювання; нечасто –дисгевзія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: часто – підвищені рівні аланінамінотрансферази, підвищені рівні аспартатамінотрансферази, підвищені рівні лужної фосфатази, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові; частота невідома – жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – макулопапульозні висипання, кропив’янка, свербіж; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром).

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нечасто – підвищення рівнів креатиніну в крові, підвищення рівнів сечовини в крові, гостре ураження нирок; дуже рідко – тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загальні розлади та стани у місці введення препарату: часто – тромбоз у місці введення, флебіт у місці введення, гарячка.

Діти

Оцінка безпеки застосування дітям ґрунтується на даних з безпеки, отриманих в 1 дослідженні, в якому 61 пацієнт у віці від 3 років до 18 років з ускладненою внутрішньочеревною інфекцією отримував препарат Завіцефта. Загалом, профіль безпеки у всіх учасників цього дослідження був подібним до профілю, який спостерігався у дорослих з ускладненою внутрішньочеревною інфекцією.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розведення розчин можна зберігати 12 годин при кімнатній температурі або 24 години в холодильнику, після чого – 12 годин при кімнатній температурі.

Упаковка

По 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ЕйСіЕс Добфар С.п.А. / ACS Dobfar S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Віа А. Флемінг, 2 – 37135 Верона (ВР), Італія/Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona (VR), Italy.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.