

## **Состав**

*действующие вещества:* ceftazidime, avibactam;

1 флакон содержит 2329,7 мг цефтазидима пентагидрата, что эквивалентно 2000 мг цефтазидима, и 543,5 авибактаму натрия, что эквивалентно 500 мг авибактаму;

*вспомогательные вещества:* натрия карбонат безводный.

## **Лекарственная форма**

Порошок для концентрата для приготовления раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* порошок от белого до бледно-желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антибактериальные средства для системного применения. Цефтазидим, комбинации. Код АТХ J01D D52.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Цефтазидим ингибирует синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пеницилинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит к лизису и гибели клеток бактерий. Авибактам - ингибитор бета-лактамаз бета-лактамных структур. Авибактам образует ковалентную связь с ферментом, не подвергается гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы класса А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по классификации Ambler, в том числе бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и ОХА-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибируется бета-лактамазы класса (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать много бета-лактамаз класса D.

### Резистентность

Механизмы бактериальной резистентности, которые могут повлиять на активность цефтазидима / авибактаму, включают мутантные или приобретенные ПСБ, снижение проницаемости наружной мембраны клетки для авибактаму или цефтазидима, активное выведение (ефлюкс) авибактаму или цефтазидима, а

также бета-лактамазы, устойчивые к ингибированию авибактамом и способны гидролизовать цефтазидим.

Антибактериальная активность при взаимодействии с другими антибактериальными средствами:

Не было отмечено синергизма или антагонизма в исследованиях *in vitro* относительно общего применения цефтазидима / авибактаму с метронидазолом, тобрамицином, левофлоксацином, ванкомицином, линезолидом, колистином и тайгециклином.

#### Критерии тестирования чувствительности

Предельные значения МПК (МИК), которые были определены в ходе клинических исследований Европейским комитетом по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) для цефтазидима / авибактама:

<b>Микроорганизмы</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Резистентность</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8 мг/л	>8 мг/л
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤8 мг/л	>8 мг/л

#### Связь фармакокинетики / фармакодинамики

Антибактериальная активность цефтазидима в отношении отдельных патогенных микроорганизмов лучше коррелировала с интервалом времени (%), в течение которого концентрация свободного препарата превышала МИК цефтазидима / авибактаму течение периода между приемами препарата (% fT > МИК цефтазидима / авибактаму). Для авибактаму индекс фармакокинетики / фармакодинамики - это интервал времени (%), в течение которого концентрация свободного препарата была выше пороговой течение периода между приемами препарата (% fT > В.).

#### *Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов*

В ходе клинических исследований продемонстрирована эффективность препарата в отношении бактерий, которые были чувствительны к цефтазидиму / авибактаму *in vitro* (см. Ниже перечень по показаниям к применению препарата).

Осложненные внутрибрюшные инфекции:

*Грамотрицательные микроорганизмы:*

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Осложненные инфекции мочевыводящих путей:

*Грамотрицательные микроорганизмы:*

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

Госпитальная пневмония, в том числе пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ):

*Грамотрицательные микроорганизмы:*

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

Клиническая эффективность цефтазидима / авибактама относительно перечисленных ниже патогенных микроорганизмов, актуальных для утвержденных показаний, не установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтазидиму / авибактаму при отсутствии приобретенных механизмов резистентности.

*Грамотрицательные микроорганизмы:*

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

- *Providencia rettgeri*

В условиях *in vitro* перечисленные ниже виды микроорганизмов резистентных к цефтазидиму / авибактаму:

- *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительный и метициллинрезистентный)
- Анаэробы
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

## **Фармакокинетика**

### *Распределение*

Степень связывания цефтазидима и авибактаму с белками плазмы составляет около 10% и 8% соответственно. Объемы распределения цефтазидима и авибактаму в равновесном состоянии были примерно 22 л и 18 л соответственно у здоровых взрослых добровольцев после многократного введения цефтазидима / авибактаму в дозе 2000 мг / 500 мг в виде инфузии в течение часов каждые 8 часов. Цефтазидим и авибактам проникают в жидкость эпителиальной выстилки бронхов в концентрациях, которые составляют 30% от концентрации в плазме, при этом профиль зависимости концентраций от времени в жидкости эпителиальной выстилки и плазме крови похож.

Проницаемость цефтазидима через неповрежденный гематоэнцефалический барьер низкая. При менингите концентрация в спинномозговой жидкости достигает 4-20 мг / л и более. Клинические исследования проникновения авибактаму через гематоэнцефалический барьер не проводились; однако у кроликов с менингитом экспозиция цефтазидима и авибактаму в спинномозговой жидкости составляла 43% и 38% от значения AUC в плазме соответственно. Цефтазидим хорошо проникает через плаценту и выделяется в грудное молоко.

### *Метаболизм*

Цефтазидим не поддается метаболизма. Не наблюдалось метаболизма авибактаму на препаратах печени человека (микросомы и гепатоциты). Неизмененный авибактам был основным лекарственным компонентом в плазме и моче человека после введения [14C] -авибактама.

### *Выведение*

Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) цефтазидима и авибактаму после внутривенного введения составляет 2 часа. Цефтазидим выделяется почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации; примерно 80-90% дозы препарата выводится почками в течение 24 часов. Авибактам выделяется почками в неизмененном виде, почечный клиренс составляет примерно 158 мл / мин, что свидетельствует об активной секреции в почечных канальцах, кроме клубочковой фильтрации; примерно 97% дозы препарата выводится почками, 95% - в течение 12 часов. Менее 1% цефтазидима выводится через печень, и менее 0,25% авибактама выводится через кишечник.

### *Линейность / нелинейность*

Параметры фармакокинетики цефтазидима и авибактаму при разовом введении имеют примерно линейный характер в диапазоне исследуемых доз (от 50 мг до 2000 мг). После многократных внутривенных инфузий цефтазидима / авибактама в дозе 2000 мг / 500 мг каждые 8 часов в течение 11 суток в здоровых взрослых добровольцев с нормальной функцией почек не наблюдалось заметной кумуляции цефтазидима и авибактама.

### Особые группы пациентов

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени вывода цефтазидима и авибактаму снижается. AUC авибактаму у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек в среднем увеличивается в 3,8 и 7 раз (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Нарушение функции печени*

Нарушение функции печени легкой и средней степени не влияло на параметры фармакокинетики цефтазидима у пациентов, получавших его внутривенно в дозе 2000 мг каждые 8 часов в течение 5 суток, при условии, что функция почек не была нарушена. Параметры фармакокинетики цефтазидима у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не исследовались. Параметры фармакокинетики авибактаму у пациентов с нарушением функции печени любого степени не исследовались.

Поскольку цефтазидим и авибактам не поддаются значительному метаболизму в печени, системный клиренс любой из действующих веществ препарата существенно не ухудшается при нарушении функции печени.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

У пациентов пожилого возраста было отмечено уменьшение клиренса цефтазидима, главным образом, уменьшение почечного клиренса цефтазидима было связано с возрастом. После болюсного введения цефтазидима в дозе 2000 мг каждые 12 часов пациентам в возрасте  $\geq 80$  лет средний период полувыведения составлял от 3,5 до 4 часов.

После однократного введения 500 мг авибактама в виде инфузии в течение 30 минут у пожилых пациентов был увеличен период полувыведения авибактама, что могло быть связано с возрастным снижением почечного клиренса.

### *Пол и раса*

На фармакокинетику цефтазидима / авибактама существенно не влияет ни пол, ни раса.

### **Показания**

*Завицефту применяют для лечения таких инфекций у взрослых:*

- осложненные внутрибрюшные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая ИВЛ-ассоциированной пневмонией.

Завицефту также назначают для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых пациентов, имеющих определенные ограничения по выбору лечения.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Гиперчувствительность к любому другому антибактериальному средству группы цефалоспоринов.
- Тяжелые проявления гиперчувствительности (например анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) до любого другого типа бета-лактамного антибактериального средства (например пенициллины, монобактамы или карбапенемов).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*In vitro* авибактам является субстратом транспортеров OAT1 и OAT3, которые могут способствовать активному его захвату из кровотока и, таким образом, его экскреции. Пробенецид (мощный ингибитор OAT) подавляет это поглощение на 56-70% *in vitro* и, следовательно, при комбинированном применении с авибактамом может влиять на выведение последнего. Клинические исследования взаимодействия авибактаму и пробенецида не проводились, поэтому не рекомендуется применять авибактам в комбинации с пробенецидом.

Авибактам существенно не ингибировал изоферменты цитохрома P450 *in vitro*. Авибактам и цефтазидим в клинически значимых концентрациях НЕ индуцировали изоферменты цитохрома P450 *in vitro*. Авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой.

Клинические данные продемонстрировали отсутствие взаимодействия цефтазидима и авибактама а также цефтазидима / авибактама и метронидазола.

#### *Другие типы лекарственных взаимодействий*

Применение цефалоспоринов в высоких дозах в сочетании с нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики (например фуросемид), может негативно повлиять на функцию почек (см. Раздел «Особенности применения»).

Хлорамфеникол является антагонистом *in vitro* цефтазидима и других цефалоспоринов. Клиническая значимость этого явления неизвестна, однако из-за возможности антагонизма *in vivo* следует избегать совместного применения этих препаратов.

### **Особенности применения**

#### *Реакции гиперчувствительности*

Возможно развитие тяжелых, иногда летальных реакций гиперчувствительности (см. Разделы «Противопоказания» и «Побочные реакции»). В случае развития аллергической реакции необходимо немедленно прекратить лечение препаратом Завицефта и принять соответствующие неотложные меры.

До начала лечения препаратом Завицефта следует установить, имеет ли пациент в анамнезе реакции гиперчувствительности к цефтазидиму, другим цефалоспорином и другим бета-лактамам антибиотикам. Следует соблюдать осторожность при назначении цефтазидима / авибактаму пациентам с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на пенициллины,

монобактамами или карбапенемы в анамнезе.

### *Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile*

При применении цефтазидима / авибактама сообщалось о развитии диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, тяжесть которого может варьировать от легких до угрожающих жизни форм. Поэтому важно принять во внимание возможность такого диагноза у пациентов, у которых во время или после применения препарата Завицефта возникла диарея (см. Раздел «Побочные реакции»).

Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения Завицефта и применение специфического лечения, направленного против *Clostridium difficile*. Не следует назначать лекарственные средства, которые подавляют перистальтику кишечника.

### *Нарушение функции почек*

Цефтазидим и авибактам выводятся почками, поэтому дозу препарата следует снизить в соответствии со степенью тяжести нарушения функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Иногда у пациентов с нарушением функции почек, получавших лечение цефтазидимом в дозе, не снижен в соответствии с нарушенной функцией почек, наблюдались неврологические расстройства, в том числе тремор, миоклонус, бессудорожных эпилептический статус, судороги, энцефалопатия и кома.

У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется проводить тщательный мониторинг расчетного клиренса креатинина. У некоторых пациентов клиренс креатинина, который рассчитывается с сывороточного креатинина, может быстро меняться, особенно в начале лечения инфекции.

### *Нефротоксичность*

Применение цефалоспоринов в высоких дозах в сочетании с нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики (например фуросемид), может негативно повлиять на функцию почек.

Прямой антиглобулиновый тест (ПАО или проба Кумбса) на сероконверсию и потенциальный риск развития гемолитической анемии

На фоне применения цефтазидима / авибактама возможен положительный результат прямого антиглобулинового теста (ПАО или проба Кумбса), что может препятствовать проведению пробы крови на совместимость и / или вызвать развитие лекарственной иммунной гемолитической анемии (см. Раздел



«Побочные реакции»). Хотя сероконверсия по результатам ПАО у пациентов, получавших препарат Завицефта, часто отмечалась в клинических исследованиях (расчетный уровень сероконверсии в исследованиях 3 фазы составлял от 3,2 до 20,8% у пациентов с отрицательным результатом пробы Кумбса в начале и менее при одном дальнейшем контроле), при лечении у таких пациентов признаков гемолиза обнаружено не было. Однако нельзя исключить возможность развития гемолитической анемии, связанной с терапией препаратом Завицефта. Поэтому пациенты с анемией, развившейся во время или после лечения Завицефта, должны быть обследованы для исключения гемолитической анемии.

#### *Ограничения клинической базы данных*

Клиническая эффективность и безопасность препарата Завицефта исследовались при осложненных внутрибрюшных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, госпитальной пневмонии, в том числе пневмонии, ассоциированной с ИВЛ.

#### *Осложненные внутрибрюшные инфекции*

В двух исследованиях у пациентов с осложненными внутрибрюшными инфекциями наиболее распространенным диагнозом (примерно в 42%) была аппендикулярная перфорация или периаппендикулярный абсцесс. Примерно 87% пациентов имели показатели по шкале APACHE II  $\leq 10$  и в 4,0% отмечена бактериемия в начале исследования. Смерть зарегистрирована в 2,1% (18 из 857) пациентов, получавших препарат Завицефта и метронидазол, и у 1,4% (12 из 863) пациентов, получавших меропенем.

В подгруппе с начальным КК от 30 до 50 мл / мин смерть зарегистрирована в 16,7% (9 из 54) пациентов, получавших препарат Завицефта и метронидазол, и в 6,8% (4 из 59) пациентов, получавших меропенем. Пациенты с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл / мин получали низкую дозу Завицефта, чем рекомендовано для такой подгруппы пациентов.

#### *Осложненные инфекции мочевыводящих путей*

В двух исследованиях с участием 1091 пациента с осложненными инфекциями мочевыводящих путей были включены 381 (34,9%) пациент с осложненными инфекциями мочевыводящих путей без пиелонефрита, тогда как 710 (65,1%) пациентов имели острый пиелонефрит (популяция mMITT). Всего в 81 пациента (7,4%) с осложненными инфекциями мочевыводящих путей была бактериемия в начале исследования.

#### *Госпитальная пневмония, в том числе ИВЛ-ассоциированная пневмония*

В исследовании с участием 808 пациентов с госпитальной пневмонией в 280 (34,7%) была диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония и у 40 (5,0%) - бактериемия в начале исследования.

#### *Пациенты, имеющие ограничения по выбору антибактериальной терапии*

Применение цефтазидима / авибактаму для лечения пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями при ограниченном выборе лечения основывается на опыте применения цефтазидима в качестве монотерапии и анализе фармакокинетических / фармакодинамических данных для цефтазидима / авибактаму (см. Раздел «Фармакологические»).

#### *Спектр активности цефтазидима / авибактама*

Цефтазидим малоактивный или неактивен в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, а также анаэробов (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические»). Следует применять дополнительные антибактериальные препараты в случае подтвержденной или подозреваемой участия этих микроорганизмов в инфекционном процессе.

Спектр ингибирующего действия авибактаму включает много ферментов, которые могут инактивировать цефтазидим, в том числе, бета-лактамазы класса А и С по классификации Ambler. Авибактам не ингибируется ферменты класса (металло-бета-лактамазы), а также не способен ингибировать много бета-лактамаз класса D (см. Раздел «Фармакологические»).

#### *Нечувствительные микроорганизмы*

Длительное применение может привести к увеличению роста нечувствительных микроорганизмов (таких как энтерококки, грибы), что может потребовать прекращения лечения или принятия других соответствующих мер.

#### *Влияние на результаты лабораторных исследований*

Цефтазидим не влияет на результаты определения глюкозурии энзимными методами, однако может влиять на результаты анализа (ложноположительный результат) при применении методов восстановления меди (Бенедикта, Фелинга, Клинитест).

#### *Диета с контролем употребления натрия*

В каждом флаконе препарата содержится 6,44 ммоль натрия (примерно 148 мг), что эквивалентно 7,4% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы натрия. Максимальная суточная доза этого препарата эквивалентна 22,2% рекомендованной ВОЗ максимальной нормы ежедневного потребления натрия.

Эту информацию следует учитывать при применении препарата Завицефта пациентам, которые придерживаются диеты с контролируемым содержанием натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Побочные реакции (например головокружение), которые могут возникать при применении препарата Завицефта, могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами (см. Раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие цефтазидима на беременность, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие. В исследованиях на животных было зарегистрировано репродуктивной токсичности авибактама, при этом тератогенного действия не выявлено.

Применение цефтазидима / авибактама во время беременности возможно только при условии, что потенциальная польза от применения превышает возможный риск.

#### *Кормление грудью*

Цефтазидим проникает в небольших количествах в грудное молоко. Неизвестно, проникает авибактам в грудное молоко. Риск для новорожденных / младенцев не может быть исключен. Решение о прекращении кормления грудью или прекращения / удержании от терапии цефтазидимом / авибактамом следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу лечения для матери.

#### *Фертильность*

Влияние цефтазидима / авибактама на фертильность людей не исследовалось. Отсутствуют данные исследований о влиянии цефтазидима на фертильность животных. В исследованиях на животных не выявлено вредного влияния авибактама на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Применять препарат Завицефта для лечения взрослых пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями при ограниченном выборе антибактериальной терапии рекомендуется только после консультации с врачом, который имеет соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний (см. Раздел «Особенности применения»).

### Дозировка

В таблице 1 приведены рекомендации по внутривенной дозе препарата пациентам с расчетным клиренсом креатинина  $\geq 51$  мл / мин (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Таблица 1

Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с расчетным клиренсом креатинина  $\geq 51$  мл / мин при внутривенном применении<sup>1</sup>

Тип инфекции	Доза цефтазидима/авибактама	Частота введения	Продолжительность инфузии
Осложненная внутрибрюшная инфекция <sup>2,3</sup>	2000 мг/500 мг	Каждые 8 часов	2 часа
Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит <sup>3</sup>	2000 мг/500 мг	Каждые 8 часов	2 часа
Госпитальная пневмония, в том числе пневмония, ассоциированная с ИВЛ <sup>3</sup>	2000 мг/500 мг	Каждые 8 часов	2 часа
Инфекции, вызванные грамотрицательными аэробными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии <sup>2,3</sup>	2000 мг/500 мг	Каждые 8 часов	2 часа

<sup>1</sup> Клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта - Голта.

<sup>2</sup> При подтвержденном или подозреваемом участии анаэробных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе следует применять препарат в комбинации с метронидазолом.

<sup>3</sup> При подтвержденном или подозреваемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе препарат следует применять в сочетании с антибактериальным лекарственным средством, эффективным в отношении этих микроорганизмов.

<sup>4</sup> Указанная продолжительность лечения может включать период внутривенной терапии препаратом Завицефта с последующим переходом к применению соответствующего приема антибактериального лекарственного средства.

<sup>5</sup> Опыт применения препарата Завицефта более 14 суток очень ограничен.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»).

#### *Нарушение функции почек*

Пациентам с легкой почечной недостаточностью (расчетный клиренс креатинина  $\geq 51$  мл / мин до  $\leq 80$  мл / мин) коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

В таблице 2 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата для пациентов с расчетным клиренсом креатинина  $\leq 50$  мл / мин (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### Таблица 2

*Рекомендуемый режим дозирования у пациентов с расчетным клиренсом креатинина  $\leq 50$  мл / мин при внутривенном применении<sup>1</sup>*

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	Режим дозирования <sup>2</sup>	Частота	Продолжительность инфузии
31–50	1000 мг/250 мг	Каждые 8 часов	2 часа

16–30	750 мг/187,5 мг	Каждые 12 часов	2 часа
6–15	750 мг/187,5 мг	Каждые 24 часа	2 часа
Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, в том числе пациенты на гемодиализе <sup>3</sup>	750 мг/187,5 мг	Каждые 48 часов	2 часа

<sup>1</sup> Клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта - Голта.

<sup>2</sup> Рекомендации по дозированию основываются на данных моделирования фармакокинетики.

<sup>3</sup> Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе (см. Разделы «Передозировка» и «Фармакокинетика»). В дни проведения гемодиализа препарат Завицефта следует вводить после окончания сеанса.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в коррекции дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»).

#### Способ применения

Препарат Завицефта вводится путем внутривенной инфузии объемом 100 мл в течение 120 минут.

Порошок следует растворить водой для инъекций, полученный концентрат должен сразу же быть использован для приготовления раствора для инфузий.

При приготовлении раствора и во время его применения следует использовать стандартные асептические методы работы.

- Через иглу шприца, введенный в пробку флакона, необходимо ввести во флакон 10 мл стерильной воды для инъекций.
- Затем следует вынуть иглу и встряхнуть флакон до получения прозрачного раствора. Полученный концентрат представляет собой раствор бледно-желтого цвета без посторонних частиц.
- Необходимо вставить иглу для снижения внутреннего давления в пробку флакона после растворения порошка.

- Нужно сразу же перенести все содержимое (примерно 12,0 мл) полученного раствора в инфузионный мешок (флакон). Снижение дозы может быть достигнуто путем переноса соответствующего объема полученного раствора в инфузионный мешок (флакон) из расчета того, что концентрация цефтазидима и авибактаму в полученном концентрате составляет 167,3 мг / мл и 41,8 мг / мл соответственно. Для получения дозы 1000 мг / 250 мг следует перенести 6 мл концентрата, а для дозы 750 мг / 187,5 мг - 4,5 мл концентрата.

Внимание! Чтобы сохранить стерильность препарата, очень важно не вставлять иглу для снижения внутреннего давления во флакон до полного растворения препарата.

Порошок цефтазидима / авибактаму во флаконе следует растворять в 10 мл стерильной воды для инъекций с последующим встряхиванием флакона, пока содержимое не растворится.

*Инфузионный флакон может содержать одну из перечисленных ниже жидкостей:*

- раствор для инъекций натрия хлорида 9 мг / мл (0,9%);
- раствор для инъекций глюкозы 50 мг / мл (5%);
- раствор для инъекций натрия хлорида 4,5 мг / мл и глюкозы 25 мг / мл (0,45% натрия хлорида и 2,5% глюкозы)
- раствор Рингера лактат.

Раствор для инфузий можно приготовить во флаконе из 100 мл инфузионной жидкости, с учетом индивидуальных требований о введении жидкостей пациенту.

Общий промежуток времени от начала растворения порошка до завершения приготовления раствора для внутривенной инфузии не должен превышать 30 минут.

Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

## **Дети**

Безопасность и эффективность для детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделе «Побочные реакции», однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

## **Передозировка**

Передозировка цефтазидимом / авибактамом может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому.

Концентрацию цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа. В течение сеанса гемодиализа продолжительностью 4 часа выводилось 55% дозы авибактама.

## **Побочные реакции**

### Обзор профиля безопасности

В 7 клинических исследованиях 2 и 3 фазы препарат Завицефта получали 2024 взрослых пациентов. Наиболее частыми побочными реакциями, зарегистрированными в  $\geq 5\%$  пациентов, получавших препарат Завицефта, были положительный результат прямой пробы Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были легкой или умеренной степени.

Сообщалось о нижеприведенных побочных реакциях, которые наблюдались при применении цефтазидима в качестве монотерапии и / или были обнаружены в исследованиях 2 и 3 фазы применения препарата Завицефта. Побочные реакции классифицированы в соответствии с частотой и класса системы органов. Частота побочных реакций и / или потенциально клинически значимых отклонений лабораторных показателей представлена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $<1 / 100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/1\ 000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

*Инфекции и инвазии:* часто - кандидоз (в том числе вульвовагинальный кандидоз, кандидоз ротовой полости) нечасто - колит, вызванный *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - положительный результат прямого теста Кумбса; часто - эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения нечасто - нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз; частота неизвестна - агранулоцитоз, гемолитическая анемия.



*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - анафилактические реакции.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение нечасто - парестезии.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - диарея, боль в животе, тошнота, рвота нечасто - дисгевзия.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышенные уровни аланинаминотрансферазы, повышенные уровни АсАТ, повышенные уровни щелочной фосфатазы, повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы, повышенные уровни лактатдегидрогеназы в крови частота неизвестна - желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* часто - макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, ангионевротический отек, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови, острое поражение почек очень редко - тубулоинтерстициальный нефрит.

*Общие нарушения и состояния в месте введения препарата:* часто - тромбоз в месте введения, флебит в месте введения, лихорадка.

## Дети

Оценка безопасности применения у детей основывается на данных по безопасности, полученных в 1 исследовании, в котором 61 пациент в возрасте от 3 лет до 18 лет с осложненной внутрибрюшной инфекцией получал препарат Завицефта. В общем, профиль безопасности у всех участников этого исследования был подобен профилю, который наблюдался у взрослых с осложненной внутрибрюшной инфекцией.

## Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

После разведения раствор можно хранить 12 часов при комнатной температуре или 24 часа в холодильнике, после чего - 12 часов при комнатной температуре.

**Упаковка**

По 10 флаконов с порошком в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

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

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).