

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Завицефта, 2000 мг+500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефтазидим+[авибактам].

Каждый флакон содержит 2000 мг цефтазидима (в виде цефтазидима пентагидрата) и 500 мг авибактама (в виде авибактама натрия).

После восстановления каждый мл раствора содержит 167,3 мг цефтазидима и 41,8 мг авибактама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Завицефта применяется у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев для лечения следующих заболеваний:

- осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ) (в комбинации с метронидазолом);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (оИМВП), включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с оИАИ, оИМВП, включая пиелонефрит или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ.

Следует учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применять цефтазидим-авибактам для лечения взрослых пациентов и пациентов детского возраста от 3 месяцев и старше с инфекциями, вызванными грамотрицательными аэробными микроорганизмами при ограниченном выборе антибактериальной терапии следует только после консультации с врачом, имеющим соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемые дозы у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин

В таблице 1 показаны рекомендуемые внутривенные дозы для взрослых с расчетным значением КК > 50 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.1).

Таблица 1. Рекомендуемые дозы для взрослых с расчетным значением КК > 50 мл/мин¹

Тип инфекции	Режим дозирования цефтазидима/авибактама	Частота введения	Длительность инфузии	Продолжительность лечения
оИАИ ^{2,3}	2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	5–14 суток
оИМВП, включая пиелонефрит ³	2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	5–10 суток ⁴
Госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ ³	2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	7–14 суток
Бактериемия, которая возникает в связи или предположительно связана с любой из вышеуказанных инфекций	2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	Продолжительность терапии должна определяться в зависимости от локализации инфекции.
Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными	2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	Продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции,

микроорганизмам и, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии (ОВТ) ^{2,3}				возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение ⁵
--	--	--	--	--

¹ При расчете КК по формуле Кокрофта — Голта.

² При подтвержденном или предполагаемом участии анаэробных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе следует применять препарат в комбинации с метронидазолом.

³ При подтвержденном или предполагаемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов следует применять препарат в комбинации с антибактериальным препаратом, эффективным в отношении этих микроорганизмов.

⁴ Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию препаратом Завицефта с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь.

⁵ Опыт применения препарата Завицефта в течение более чем 14 суток очень ограничен.

В таблице 2 приведены рекомендуемые корректировки дозы для взрослых пациентов с расчетным значением КК ≤ 50 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

Рекомендуемые дозы у взрослых пациентов с КК ≤ 50 мл/мин

Таблица 2. Рекомендуемые дозы для взрослых пациентов с расчетным значением КК¹ ≤ 50 мл/мин

Возрастная группа	Расчетное значение КК (мл/мин)	Режим дозирования цефтазида/авибактама ^{2,4}	Частота введения	Длительность инфузии
Взрослые пациенты	31–50	1000 мг/250 мг	Каждые 8 часов	2 часа
	16–30	750 мг/187,5 мг	Каждые 12 часов	
	6–15		Каждые 24 часа	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе ³		Каждые 48 часов	

¹ При расчете КК по формуле Кокрофта — Голта.

² Дозы рекомендованы на основании моделирования фармакокинетических свойств препарата (см. раздел 5.2).

³ Цефтазидим и авибактам выводятся из организма при гемодиализе (см. разделы 4.9 и 5.2). В дни гемодиализа препарат Завицефта следует вводить после завершения гемодиализа.

15.02.2024

⁴Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат с фиксированным соотношением действующих веществ 4 : 1, и рекомендации по его режиму дозирования основаны только на цефтазидиме (см. раздел 6.6).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (расчетное значение КК от > 50 до ≤ 80 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек, рекомендуется проводить регулярный мониторинг КК, поскольку у некоторых пациентов, особенно на раннем этапе развития инфекции, КК, оцениваемый на основании уровня креатинина в сыворотке, может быстро меняться.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2). Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение для оценки безопасности и эффективности.

Гемодиализ

Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе; таким образом, в день диализа препарат Завицефта следует вводить после завершения сеанса гемодиализа.

Гемофильтрация

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по коррекции дозы у пациентов, получающих непрерывную веновенозную гемофильтрацию.

Перитонеальный диализ

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по коррекции дозы у пациентов, получающих перитонеальный диализ.

Дети

В таблицах 3 и 4 приведены рекомендуемые корректировки дозы для пациентов детского возраста с расчетным КК ≤ 50 мл/мин/1,73 м² в соответствии с различными возрастными группами (см. разделы 4.4 и 5.2).

Рекомендуемые дозы у пациентов детского возраста с КК > 50 мл/мин/1,73 м²

В таблице 3 показаны рекомендуемые внутривенные дозы для пациентов детского возраста с расчетным значением КК > 50 мл/мин/1,73 м² (см. разделы 4.4 и 5.1).

Таблица 3. Рекомендуемые дозы для пациентов детского возраста с расчетным значением КК¹ > 50 мл/мин/1,73 м²

Тип инфекции	Возрастная группа	Режим дозирования цефтазида/авибактама ⁷	Частота введения	Длительность инфузии	Продолжительность лечения
оИАИ ^{2,3} ИЛИ оИМВП, включая пиелонефрит ³ ИЛИ госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ ³ ИЛИ инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченными выбором антибактериальной терапии (ОВТ) ^{2,3}	От 6 мес. до < 18 лет	От 50 мг/кг/12,5 мг/кг до максимума 2000 мг+500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	оИАИ: 5–14 суток оИМВП ⁴ : 5–14 суток Госпитальная пневмония (вкл. пневмонию, ассоциированную с ИВЛ): 7–14 суток ОВТ: в зависимости от тяжести инфекции, возбудителя(-лей) а также клинического и бактериологического ответа на лечение ⁵
			Каждые 8 часов	2 часа	
	От 3 мес. до < 6 мес. 6	40 мг/кг/10 мг/кг	Каждые 8 часов	2 часа	

¹ При расчете КК по усовершенствованной формуле Шварца.² При подтвержденном или предполагаемом участии анаэробных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе следует применять препарат в комбинации с метронидазолом.³ При подтвержденном или предполагаемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов следует применять препарат в комбинации с антибактериальным препаратом, эффективным в отношении этих микроорганизмов.⁴ Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию препаратом Завицефта с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь.⁵ Опыт применения препарата Завицефта в течение более чем 14 суток очень ограничен.

15.02.2024

- ⁶ Опыт применения препарата Завицефта у детей в возрасте от 3 месяцев до < 6 месяцев ограничен (см. раздел 5.2).
- ⁷ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат с фиксированным соотношением действующих веществ 4 : 1, и рекомендации по его режиму дозирования основаны только на цефтазидиме (см. раздел 6.6).

Дозировка у пациентов детского возраста ≥ 2 лет с $КК \leq 50$ мл/мин/1,73 м²

Таблица 4. Рекомендуемые дозы для пациентов детского возраста с расчетным значением $КК^1 \leq 50$ мл/мин/1,73 м²

Возрастная группа	Расчетное значение $КК$ (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования цефтазидима/авибактама ^{2,4}	Частота введения	Длительность инфузии
Пациенты детского возраста от 2 до < 18 лет	31–50	От 25 мг/кг/6,25 мг/кг до максимум 1000 мг/250 мг	Каждые 8 часов	2 часа
	16–30	От 18,75 мг/кг/4,7 мг/кг до максимум 750 мг/187,5 мг	Каждые 12 часов	
	6–15		Каждые 24 часа	
	Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе ³		Каждые 48 часов	

¹ При расчете $КК$ по усовершенствованной формуле Шварца.

² Дозы рекомендованы на основании моделирования фармакокинетических свойств препарата (см. раздел 5.2).

³ Цефтазидим и авибактам выводятся из организма при гемодиализе (см. разделы 4.9 и 5.2). В дни гемодиализа препарат Завицефта следует вводить после завершения гемодиализа.

⁴ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат с фиксированным соотношением действующих веществ 4 : 1, и рекомендации по его режиму дозирования основаны только на цефтазидиме (см. раздел 6.6).

Дозировка у пациентов детского возраста < 2 лет с КК ≤ 50 мл/мин/1,73 м²

Таблица 5. Рекомендуемые дозы для пациентов детского возраста с расчетным значением КК¹ ≤ 50 мл/мин/1,73 м²

Возрастная группа	Расчетное значение КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования цефтазидима/авибактама ^{2,3}	Частота введения	Длительность инфузии
От 3 до < 6 мес.	От 31 до 50	20 мг/кг/5 мг/кг	Каждые 8 часов	2 часа
От 6 мес. до < 2 лет		25 мг/кг/6,25 мг/кг	Каждые 8 часов	
От 3 до < 6 мес.	От 16 до 30	15 мг/кг/3,75 мг/кг	Каждые 12 часов	
От 6 мес. до < 2 лет		18,75 мг/кг/4,7 мг/кг	Каждые 12 часов	

¹ При расчете по усовершенствованной формуле Шварца.

² Дозы рекомендованы на основании моделирования фармакокинетических свойств препарата (см. раздел 5.2).

³ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат с фиксированным соотношением действующих веществ 4 : 1, и рекомендации по его режиму дозирования основаны только на цефтазидиме (см. раздел 6.6).

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по режиму дозирования у пациентов детского возраста младше 2 лет с оцениваемым КК <16 мл/мин/1,73м^{2*}.

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

Дети от 0 до 3 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Завицефта у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенное введение.

Препарат Завицефта предназначен для внутривенного введения. Инфузию следует проводить в течение 120 минут (см. раздел 6.6).

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к цефалоспоринам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции повышенной чувствительности

Как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности (иногда с летальным исходом) (см. разделы 4.3 и 4.8). При развитии аллергической реакции необходимо немедленно прекратить введение лекарственного препарата и незамедлительно начать необходимые медицинские мероприятия.

До начала терапии препаратом Завицефта следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к цефтазидиму, другим цефалоспоринам и другим бета-лактамным антибиотикам. Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к цефтазидиму или цефалоспоринам в анамнезе. Также препарат противопоказан пациентам, у которых ранее отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).

Следует соблюдать осторожность при назначении цефтазидима-авибактама пациентам с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактамную структуру.

Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*

При применении почти всех антибактериальных препаратов, в том числе цефтазидима-авибактама, сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита, которые могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Поэтому, важно помнить о возможности этих заболеваний у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания (см. раздел 4.8). Следует отменить терапию препаратом Завицефта и рассмотреть назначение специфического лечения инфекции *Clostridium difficile*. Лекарственные препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Нарушение функции почек

Авибактам и цефтазидим выводятся почками, поэтому у пациентов с нарушением функции почек доза препарата должна быть снижена в соответствии со степенью тяжести этого нарушения. (см. раздел 4.2). У пациентов с нарушением функции почек следует тщательно контролировать эффективность и безопасность терапии. Иногда у пациентов с нарушением функции почек, получавших лечение цефтазидимом в дозе, не сниженной в соответствии с нарушенной функцией почек, наблюдались неврологические нарушения, включая тремор, миоклонус, бессудорожный эпилептический статус, судороги, энцефалопатию и кому (см. раздел 4.2).

Нефротоксичность

Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики (например, фуросемид), может привести к нарушению функции почек.

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) и потенциальный риск развития гемолитической анемии

На фоне применения цефалоспоринов возможен положительный результат прямого антиглобулинового теста (ПАТ, или пробы Кумбса), что может препятствовать проведению пробы крови на совместимость и/или вызвать развитие лекарственно-индуцированной иммунной гемолитической анемии (см. раздел 4.8). Хотя сероконверсия по результатам ПАТ у пациентов, получавших препарат Завицефта, часто отмечалась в клинических исследованиях, во время лечения у таких пациентов признаков гемолиза выявлено не было. Однако нельзя исключать возможность развития гемолитической анемии, связанной с терапией препаратом Завицефта. У пациентов с анемией, развившейся во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания, следует исключить гемолитическую анемию.

Ограничения данных клинических исследований

Исследования клинической эффективности и безопасности препарата Завицефта проводились для лечения взрослых пациентов с оИАИ, оИМВП и госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ.

В педиатрическом исследовании оИАИ возрастные группы детей, получавших цефтазидим-авибактам плюс метронидазол, были следующими: от ≥ 12 до < 18 лет, ($n = 22$), от ≥ 6 до < 12 лет, ($n = 33$), от ≥ 2 до < 6 лет ($n = 6$). Ни один из пациентов младше 3 лет не получал цефтазидим-авибактам плюс метронидазол.

В педиатрическом исследовании оИМВП возрастные группы детей, получавших цефтазидим-авибактам, были следующими: от ≥ 12 до < 18 лет, ($n = 13$), от ≥ 6 до < 12 лет, ($n = 17$), от ≥ 2 до < 6 лет ($n = 11$) и от 3 месяцев до < 2 лет ($n = 26$).

Клинических исследований у детей с нозокомиальной пневмонией не проводилось. Эффективность цефтазидима - авибактама для лечения детей в возрасте ≥ 3 месяцев с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ экстраполируется из исследований у взрослых и основана на анализе фармакокинетических/фармакодинамических взаимосвязей для цефтазидима - авибактама и на опыте применения у детей только цефтазидима (см. раздел 5.2).

Госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ у взрослых пациентов

В единственном исследовании среди пациентов с госпитальной пневмонией у 280/808 (34,7 %) наблюдалась пневмония, ассоциированная с ИВЛ, а у 40/808 (5,0 %) - бактериемия при исходной оценке состояния.

Пациенты с ограниченным выбором антибактериальной терапии

Применять цефтазидим-авибактам для лечения пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями (данные о клинической эффективности препарата в отношении различных микроорганизмов приведены в разделе 5.1) при ограниченном выборе антибактериальной терапии необходимо только после консультации с врачом, имеющим соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний. Использование цефтазидима-авибактама при этих инфекциях основывается на экстраполяции фармакокинетических и фармакодинамических данных; клинические исследования не проводились.

Спектр активности цефтазидима/авибактама

Цефтазидим малоактивен или неактивен в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, а также анаэробов (см. разделы 4.2 и 5.1). Следует применять дополнительные антибактериальные препараты в случае подтвержденного или предполагаемого участия указанных микроорганизмов в инфекционном процессе.

Спектр ингибирующего действия авибактама включает многие ферменты, которые могут инактивировать цефтазидим, в том числе, бета-лактамазы классов А и С по Ambler. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D (см. раздел 5.1).

Нечувствительные микроорганизмы

Длительное применение может привести к увеличению роста нечувствительных микроорганизмов (например, энтерококки, грибы), при этом может потребоваться прекращение лечения или проведение соответствующей терапии.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Цефтазидим не влияет на результаты тестов на основе ферментов, которые выявляют наличие глюкозы в моче, но незначительное влияние (ложноположительный результат) наблюдается при использовании растворов Бенедикта, Фелинга, набора Clinitest для определения глюкозы в моче.

Цефтазидим не влияет на анализ концентрации креатинина с использованием щелочного раствора пикрата.

Диета с ограничением натрия

В каждом флаконе препарата содержится приблизительно 6,44 ммоль натрия (что примерно составляет 146 мг, что эквивалентно 7,3 % максимальной суточной дозе натрия, рекомендованной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Содержание натрия в максимальной суточной дозе препарата эквивалентно 22% максимальной суточной дозы натрия, рекомендованной ВОЗ.

Это следует учитывать при назначении препарата Завицефта пациентам, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

При приготовлении препарат Завицефта может быть разведен растворами, содержащими натрий (см. раздел 6.6), и следует учитывать общее количество натрия из всех источников, которое будет вводиться пациенту.

Дети

Существует потенциальный риск передозировки, особенно у пациентов детского возраста от 3 до менее 12 месяцев. Следует соблюдать осторожность при расчете объема дозы для введения (см. разделы 4.9 и 6.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 авибактама 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 значимом диапазоне экспозиции 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 подтверждают отсутствие взаимодействия цефтазидима и авибактама, а также цефтазидима-авибактама и метронидазола.

Другие типы взаимодействия

Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды или мощные диуретики (например, фуросемид), может привести к нарушению функции почек (см. раздел 4.4).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных не было выявлено прямого или непрямого неблагоприятного влияния цефтазидима на беременность, эмбриофетальное развитие, роды и постнатальное развитие. Репродуктивная токсичность авибактама была показана в исследованиях на животных, при этом тератогенное действие выявлено не было (см. раздел 5.3).

Применение цефтазидима-авибактама при беременности возможно, только если потенциальная польза превышает возможный риск.

Лактация

Цефтазидим выделяется в грудное молоко в небольших количествах. Не установлено, выделяется ли авибактам в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного/младенца. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания либо о прекращении/отказе от терапии цефтазидимом-авибактамом с учетом возможной пользы от терапии для женщины и пользы грудного вскармливания для младенца.

Фертильность

Влияние цефтазидима-авибактама на фертильность людей не изучалось. Отсутствуют данные исследований о влиянии цефтазидима на фертильность животных. В исследованиях на животных авибактам не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако, нежелательные реакции (например головокружение) могут повлиять на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В семи клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 терапию препаратом Завицефта получили 2024 взрослых пациента. Наиболее часто у $\geq 5\%$ пациентов, получавших препарат Завицефта, проявлялись такие нежелательные реакции, как положительная прямая проба Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были легкой или средней степени выраженности.

Табличное резюме нежелательных реакций

При применении цефтазидима в качестве монотерапии и (или) в исследованиях фазы 2 и фазы 3 препарата Завицефта были выявлены следующие нежелательные реакции. В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 6. Частота возникновения нежелательных реакций по системно-органным классам

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		Кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости)	Колит, ассоциированный с <i>Clostridium difficile</i> , включая псевдомембранозный колит			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Положительная прямая проба Кумбса	Эозинофилия Тромбоцитоз Тромбоцитопения	Нейтропения Лейкопения Лимфоцитоз			Агранулоцитоз Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы						Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение	Парестезия			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея Боль в животе Тошнота	Дисгевзия			

		Рвота				
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови Повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови				Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Макулопапулезная сыпь				Токсический эпидермальный некролиз

		Крапивница Зуд				Синдром Стивенса — Джонсона Мультиформная эритема Ангионевротический отек Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Повышение уровня креатинина в крови Повышение уровня мочевины в крови Острая почечная недостаточность		Тубулоинтерстициальный нефрит	
Системные нарушения и реакции в месте введения		Тромбоз в месте инфузии				

		Флебит в месте инфузии				
		Пирексия				

Дети

Профиль безопасности у детей основан на данных 2 клинических исследований с участием 61 пациента детского возраста (с 3 до 18 лет) с оИАИ и 67 пациентов детского возраста (с 3 месяцев до 18 лет) с оИМВП, получавшими препарат Завицефта. В целом, профиль безопасности у этих 128 пациентов детского возраста был схож с профилем безопасности у взрослых пациентов с оИАИ и оИМВП.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения

15.02.2024

Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-05-08

Эл.почта: vigilance@pharm.kg

<http://www.pharm.kg>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Эл.почта: admin@pharm.am

<http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка цефтазидима-авибактама может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.
Код АТХ: J01DD52.

Механизм действия

Авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактамной структуры. Авибактам образует ковалентную связь с ферментом, которая не подвергается гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы классов А и С и некоторые бета-лактамазы класса D по Ambler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и ОХА-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса В (металло-бета-

лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Авибактам не индуцирует транскрипцию *bla_{AmpC}* у *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* или *Pseudomonas aeruginosa in vitro* в концентрациях, использовавшихся для лечения пациентов.

Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.

Механизм резистентности

Цефтазидим-авибактам не активен в отношении бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы. Механизмы бактериальной резистентности, которые потенциально могут повлиять на активность цефтазидима-авибактама, включают мутантные или приобретенные ПСБ, снижение проницаемости внешней мембраны для авибактама или цефтазидима, активное выведение (эффлюкс) авибактама или цефтазидима, а также бета-лактамазы, устойчивые к ингибированию авибактамом и способные гидролизировать цефтазидим.

Перекрестная резистентность

Отсутствие перекрестной резистентности между цефтазидимом-авибактамом и фторхинолонами или аминогликозидами продемонстрировано *in vitro* с использованием клинических изолятов, описанных на молекулярном уровне. Некоторые изоляты, резистентные к цефтазидиму (или другим цефалоспорином) или карбапенемам, чувствительны к цефтазидиму-авибактаму. Отмечена перекрестная резистентность с антибактериальными препаратами из группы бета-лактамов, включая карбапенемы, когда механизмом резистентности является продукция металло-бета-лактамаз, таких как VIM-2.

Взаимодействие с другими антибактериальными препаратами

В исследованиях *in vitro* при совместном применении цефтазидима-авибактама с метронидазолом, тобрамицином, левофлоксацином, ванкомицином, линезолидом, колистином и тигециклином ни синергизма, ни антагонизма отмечено не было.

Чувствительность

Распространенность приобретенной резистентности определенных видов микроорганизмов может варьировать в разных регионах и в зависимости от времени. Желательно получить местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Чувствительность к цефтазидиму-авибактаму для конкретных клинических изолятов должна определяться с помощью стандартных методов. Интерпретацию результатов микробиологических исследований следует проводить в соответствии с локальными руководствами.

Пороговые значения для определения чувствительности бактерий

Пороговые значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Значения МПК цефтазидима-авибактама

Микроорганизмы	Чувствительность ($\leq S$)	Резистентность ($R >$)
<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 определенных микроорганизмов наилучшим образом коррелировала с интервалом времени (%), на протяжении которого концентрация свободного препарата была выше МПК цефтазидима-авибактама в течение периода между введениями ($\%fT > \text{МПК}$ цефтазидима-авибактама). Для авибактама индекс фармакокинетики/фармакодинамики представляет собой интервал времени (%), на протяжении которого концентрация свободного препарата была выше пороговой в течение периода между введениями ($\%fT > C_T$).

Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов

В ходе клинических исследований продемонстрирована эффективность препарата в отношении бактерий, перечисленных под каждым клиническим показанием, которые были чувствительны к цефтазидиму-авибактаму *in vitro*.

Осложненные интраабдоминальные 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, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ

Грамотрицательные микроорганизмы

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

15.02.2024

- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Клиническая эффективность цефтазидима-авибактама в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов, актуальных для одобренных показаний к применению, не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтазидиму-авибактаму в отсутствие приобретенных механизмов резистентности.

Грамотрицательные микроорганизмы

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

В условиях *in vitro* перечисленные ниже виды микроорганизмов резистентны к цефтазидиму-авибактаму:

- *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный и метициллин-резистентный)
- Анаэробы
- *Enterococcus* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* spp.

Дети

Препарат Завицефта был исследован на пациентах детского возраста от 3 месяцев до < 18 лет в двух простых слепых рандомизированных сравнительных клинических исследованиях фазы 2, одно из которых было проведено на пациентах с оИАИ, а другое — на пациентах с оИМВП. Основная цель в каждом исследовании заключалась в оценке безопасности и переносимости цефтазидима-авибактама (\pm метронидазол). Второстепенные цели включали оценку фармакокинетики и эффективности; эффективность была описательной конечной точкой в обоих исследованиях. Уровень клинического излечения на момент ТОС (ИТТ) составил 91,8 % (56/61) для препарата Завицефта по сравнению с 95,5 % (21/22) для меропенема у пациентов детского возраста с оИАИ. Уровень микробиологической эрадикации на момент ТОС (микро-ИТТ) составил 79,6 % (43/54) для препарата Завицефта по сравнению с 60,9 % (14/23) для цефепима у пациентов детского возраста с оИМВП.

В Европейском агентстве по лекарственным средствам отказались от требования по предоставлению результатов исследований препарата Завицефта в одной или нескольких подгруппах пациентов детского возраста для лечения оИМВП, оИАИ, пневмонии и грамотрицательных бактериальных инфекций (информацию о применении препарата у детей см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Степень связывания цефтазидима и авибактама с белками плазмы низкая, примерно 10% и 8%, соответственно. Объемы распределения цефтазидима и авибактама в равновесном состоянии сопоставимы, примерно 17 л и 22 л, соответственно, у здоровых взрослых добровольцев после многократного введения цефтазидима-авибактама в дозе 2000 мг + 500 мг в виде инфузии в течение 2 часов каждые 8 часов.

Цефтазидим и авибактам проникают в жидкость эпителиальной выстилки бронхов в концентрациях, составляющих 30% от концентраций в плазме, при этом профиль зависимости концентраций от времени в жидкости эпителиальной выстилки и плазме крови сходный.

Плазменные экспозиции цефтазидима и авибактама были сопоставимы у пациентов соИАИ, оИМВП и госпитальной пневмонией.

Цефтазидим плохо проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер, поэтому концентрации цефтазидима в спинномозговой жидкости при отсутствии воспаления низкие. Однако при возникновении менингита концентрации в спинномозговой жидкости достигают 4-20 мг/л или больше. Клинические исследования по изучению проникновения авибактама через гематоэнцефалический барьер не проводились; однако у кроликов с менингитом экспозиции цефтазидима и авибактама в спинномозговой жидкости составили 43% и 38% от значения AUC (площадь под фармакокинетической кривой) в плазме, соответственно. Цефтазидим хорошо проникает через плаценту и выделяется в грудное молоко.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические свойства цефтазидима и авибактама являются приблизительно линейными по всем исследуемым диапазонам доз (от 0,05 г до 2 г) для однократного внутривенного введения. Значимого накопления цефтазидима или авибактама после многократного введения цефтазидима/авибактама путем инфузии в дозе 2000 мг/500 г

15.02.2024

каждые 8 часов на протяжении периода до 11 дней у здоровых взрослых с нормальной функцией почек не наблюдалось.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе, выведение цефтазидима и авибактама снижается. У пациентов с КК ≤ 50 мл/мин следует корректировать дозу цефтазидима-авибактама (см. раздел 4.2). В среднем, значение AUC авибактама увеличивается в 3,8 и 7 раз у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени от легкой до средней степени тяжести не влияло на параметры фармакокинетики цефтазидима у пациентов, получавших его внутривенно в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 5 суток, при условии, что функция почек не была нарушена. Параметры фармакокинетики цефтазидима у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не исследовались. Так как цефтазидим и авибактам не подвергаются значительному метаболизму в печени, системный клиренс любого из активных веществ препарата существенно не ухудшается при нарушении функции печени.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста было отмечено уменьшение клиренса цефтазидима, главным образом, обусловленное возрастным уменьшением почечного клиренса цефтазидима. После внутривенного болюсного введения цефтазидима в дозе 2 г каждые 12 ч пациентам в возрасте ≥ 80 лет среднее значение периода полувыведения составило от 3,5 ч до 4 ч.

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

Коррекция дозы цефтазидима-авибактама не требуется у пожилых пациентов (>65 лет) с КК >50 мл/мин.

Дети

Фармакокинетику цефтазидима и авибактама оценивали у пациентов детского возраста от 3 месяцев до <18 лет с подозреваемыми или подтвержденными инфекциями после однократного применения цефтазидима в дозе 50 мг / кг и авибактама в дозе 12,5 мг / кг для пациентов с массой тела <40 кг или препарата Завицефта в дозе 2000 мг/500 мг (цефтазидим 2000 мг и авибактам 500 мг) для пациентов с массой тела ≥ 40 кг. Концентрации цефтазидима и авибактама в плазме крови были одинаковыми во всех четырех возрастных когортах в исследовании (от 3 месяцев до <2 лет, от 2 до <6 лет, от 6 до <12 лет и от 12 до <18 лет). Значения AUC_{0-t} и C_{max} цефтазидима и авибактама в двух когортах старших возрастов (дети от 6 до <18 лет), у которых было отобрано больше проб для анализа фармакокинетики, были аналогичны тем, которые наблюдались у здоровых взрослых людей с нормальной функцией почек, получавших препарат Завицефта в дозе

2000 мг / 500 мг. Данные этого исследования и двух педиатрических исследований фазы 2 у пациентов с оИАИ, оИМВП, включая пиелонефрит, были объединены с данными по ФК взрослых (фазы 1 - фазы 3) для обновления популяционной модели ФК, которая использовалась для проведения моделирования с целью оценки достижения целевых показателей ФК / ФД. Результаты этого моделирования продемонстрировали, что рекомендуемые схемы дозирования для пациентов детского возраста с оИАИ, оИМВП, включая пиелонефрит, и госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ, включая коррекцию дозы для пациентов с нарушением функции почек, позволяют достичь системной экспозиции и целевых показателей ФК /ФД, которые аналогичны таковым у взрослых пациентов, при применении одобренной дозы препарата Завицефта в дозе 2000 мг / 500 мг, вводимой в течение 2 часов каждые 8 часов.

Опыт применения цефтазидима в комбинации с авибактамом у пациентов детского возраста от 3 месяцев до < 6 месяцев ограничен. Рекомендуемые режимы дозирования основаны на имитационном моделировании, проведенном с использованием итоговых популяционных ФК моделей. Моделирование показало, что рекомендуемые режимы дозирования приводят к уровням воздействия, сопоставимым с таковыми в других возрастных группах, с достижением целевых ФК/ФД показателей > 90 %. В ходе завершенных клинических исследований с участием детей при рекомендуемых режимах дозирования не было получено данных о слишком высоком или недостаточном уровне воздействия у пациентов в возрасте от 3 месяцев до < 6 месяцев.

Кроме того, имеются очень ограниченные данные по пациентам детского возраста от 3 месяцев до < 2 лет с нарушением функции почек ($КК^1 \leq 50$ мл/мин/1,73 м²), при этом данные по тяжелому нарушению функции почек из завершенных клинических исследований с участием детей отсутствуют. Для моделирования пациентов с нарушением функции почек использовались популяционные ФК модели цефтазидима и авибактама.

¹ Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

Пол и раса

Половая и расовая принадлежность не оказывают существенного влияния на фармакокинетические свойства цефтазидима/авибактама.

5.3. Данные доклинической безопасности

Цефтазидим

Данные, полученные в ходе стандартных доклинических исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности многократных доз, репродуктивной токсичности или генотоксичности, указывают на отсутствие специфических рисков, связанных с применением препарата у человека. Исследования канцерогенности цефтазидима не проводились.

Авибактам

Данные, полученные в ходе стандартных доклинических исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности многократных доз или генотоксичности, указывают на отсутствие специфических рисков, связанных с применением препарата у человека. Исследования канцерогенности авибактама не проводились.

Репродуктивная токсичность

У беременных кроликов, которым вводили авибактам в дозе 300 и 1000 мг/кг/сут., отмечалось дозозависимое снижение массы тела плода и задержки в образовании костного вещества, что, возможно, было связано с токсичностью для материнского организма. Уровни экспозиции в плазме крови при NOAEL (уровне воздействия, при котором не наблюдаются нежелательные эффекты) для матери и плода (100 мг/кг/сут.) указывают на умеренный или небольшой терапевтический диапазон.

У крыс нежелательных эффектов на эмбриофетальное развитие или фертильность не наблюдалось. После введения авибактама во время беременности и лактации у крыс влияние на выживаемость, рост и развитие крысят отсутствовало, но менее чем у 10 % из них наблюдалось увеличение частоты возникновения расширения почечной лоханки при экспозиции у матери к препарату, которая превышала или была приблизительно в 1,5 раза выше уровня терапевтического воздействия у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат (безводный).

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Восстановленный раствор

Флакон с восстановленным раствором следует использовать немедленно.

Разведенный раствор

Пакеты для инфузии

При приготовлении раствора для внутривенного введения с использованием разбавителей, перечисленных в разделе 6.6 (концентрация цефтазидима 8 мг/мл), химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) при хранении до 12 часов при температуре 2–8 °С с последующим хранением до 4 часов при температуре не выше 25 °С.

При приготовлении раствора для внутривенного введения с использованием разбавителей, перечисленных в разделе 6.6 (концентрация цефтазидима > 8 мг/мл и до 40 мг/мл), химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) при хранении до 4 часов при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения, лекарственный препарат следует немедленно использовать, если только восстановление и разбавление не проводились в контролируемых и валидированных асептических условиях. Если он не был немедленно использован, за время и условия хранения до момента использования отвечает пользователь, и они не должны превышать указанные выше значения.

Шприцы для инфузии

Химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) при хранении до 6 часов при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения, лекарственный препарат следует немедленно использовать, если только восстановление и разбавление не проводится в контролируемых и валидированных асептических условиях. Если препарат не был немедленно использован, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь; время хранения не должно превышать 6 часов при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2000 мг цефтазида и 500 мг авибактама в прозрачные стеклянные флаконы вместимостью 20 мл (тип I Евр.Фарм.) закрытые пробкой из бромбутилкаучука с покрытием из фторированного полимера, обжатой сверху алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой (“флип-офф”). По 10 флаконов с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по восстановлению, разведению и введению препарата

Порошок следует восстанавливать водой для инъекций, а получаемый в результате концентрат должен быть сразу же разбавлен перед использованием. Восстановленный раствор представляет собой прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета, свободный от видимых включений.

Препарат Завицефта (цефтазидим/авибактам) представляет собой комбинированный препарат; каждый флакон содержит 2000 мг цефтазида и 500 мг авибактама в фиксированном соотношении 4 : 1. Рекомендации по дозировке основаны только на компоненте цефтазидиме.

Приготовление и введение раствора производится по стандартным асептическим методикам. Дозы можно готовить в инфузионном пакете соответствующего размера или инфузионном шприце.

Перед введением парентеральные лекарственные препараты следует визуально проверить на наличие механических включений.

Общий временной интервал между началом восстановления и завершением приготовления раствора для внутривенной инфузии не должен превышать 30 минут.

Инструкции по приготовлению доз для взрослых и детей в ИНФУЗИОННОМ ПАКЕТЕ или ИНФУЗИОННОМ ШПРИЦЕ

ПРИМЕЧАНИЕ. Следующая процедура описывает этапы приготовления раствора для инфузий с конечной концентрацией цефтазидима 8–40 мг/мл. Все расчеты должны быть выполнены до начала этих этапов. Для пациентов детского возраста от 3 до 12 месяцев также подробно представлены этапы приготовления раствора с концентрацией 20 мг/мл (достаточной для большинства случаев).

1. Приготовление **восстановленного раствора (167,3 мг/мл цефтазидима)**:
 - а) Вставить иглу шприца через крышку флакона и ввести 10 мл стерильной воды для инъекций.
 - б) Извлечь иглу и потрясти флакон для получения прозрачного раствора.
 - в) Вставить иглу для сброса давления через крышку флакона **после** растворения препарата для снижения внутреннего давления (это важно для сохранения стерильности препарата).
2. Приготовление **готового раствора** для инфузий (конечная концентрация цефтазидима должна составлять **8–40 мг/мл**):
 - а) Пакет для инфузии: дополнительно разбавить восстановленный раствор, перенеся должным образом рассчитанный объем восстановленного раствора в инфузионный пакет, содержащий любой из следующих компонентов: раствор натрия хлорида для инъекций в концентрации 9 мг/мл (0,9 %), раствор декстрозы для инъекций в концентрации 50 мг/мл (5 %) или лактированный раствор Рингера.
 - б) Шприц для инфузии: дополнительно разбавить восстановленный раствор, перенеся должным образом рассчитанный объем восстановленного раствора вместе с достаточным объемом разбавителя (раствор натрия хлорида для инъекций в концентрации 9 мг/мл (0,9 %) или раствор декстрозы для инъекций в концентрации 50 мг/мл (5 %)) в инфузионный шприц.

См. таблицу 7 ниже.

Таблица 7. Приготовление доз препарата Завицефта для взрослых и детей в ИНФУЗИОННОМ ПАКЕТЕ или ИНФУЗИОННОМ ШПРИЦЕ.

Доза препарата Завицефта (цефтазидим) ¹	Объем для отбора из флакона с восстановленным препаратом	Конечный объем после разведения в инфузионном пакете ²	Конечный объем в шприце для инфузий
2 г	Все содержимое (приблизительно 12 мл)	50–250 мл	50 мл
1 г	6 мл	25–125 мл	25–50 мл
0,75 г	4,5 мл	19–93 мл	19–50 мл
Все остальные дозы	Объем (мл), рассчитанный на основе требуемой дозы: доза (мг цефтазидима) ÷ 167,3 мг/мл цефтазидима	Объем (мл) будет отличаться в зависимости от размера инфузионного пакета и необходимой конечной концентрации (концентрация цефтазидима должна составлять 8–40 мг/мл)	Объем (мл) будет отличаться в зависимости от размера инфузионного шприца и необходимой конечной концентрации (концентрация цефтазидима должна составлять 8–40 мг/мл)

¹ На основании только компонента цефтазидима.

² Разводят до окончательной концентрации цефтазидима 8 мг/мл для обеспечения стабильности препарата в процессе использования до 12 часов при хранении при температуре от 2 до 8 °С с последующем хранением до 4 часов при температуре не выше 25 °С (т. е. разводят дозу 2 г цефтазидима в 250 мл, дозу 1 г цефтазидима в 125 мл, дозу 0,75 г цефтазидима в 93 мл и т. д.). При всех остальных концентрациях цефтазидима (> 8 мг/мл и до 40 мг/мл) препарат остается стабильным в процессе использования до 4 часов при температуре не выше 25 °С.

Приготовление препарата Завицефта для применения у пациентов детского возраста от 3 до 12 месяцев в ШПРИЦАХ ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ПРИМЕЧАНИЕ. Следующая процедура описывает этапы приготовления раствора для инфузий с конечной концентрацией цефтазидима 20 мг/мл (достаточной для большинства случаев). Растворы могут быть приготовлены в других концентрациях при соблюдении диапазона конечных концентраций цефтазидима 8–40 мг/мл.

1. Приготовление **восстановленного раствора (167,3 мг/мл цефтазидима)**:
 - а) Вставить иглу шприца через крышку флакона и ввести 10 мл стерильной воды для инъекций.
 - б) Извлечь иглу и потрясти флакон для получения прозрачного раствора.
 - в) Вставить иглу для сброса давления через крышку флакона **после** растворения препарата для снижения внутреннего давления (это важно для сохранения стерильности препарата).

2. Приготовление **готового раствора** для инфузий до конечной концентрации цефтазидама **20 мг/мл**:

- а) дополнительно разбавить восстановленный раствор, перенеся должным образом рассчитанный объем восстановленного раствора вместе с достаточным объемом разбавителя (раствор натрия хлорида для инъекций в концентрации 9 мг/мл (0,9 %) или раствор декстрозы для инъекций в концентрации 50 мг/мл (5 %)) в инфузионный шприц.
- б) Для подтверждения расчетов см. таблицы 8, 9 или 10 ниже. Приведенные значения являются приблизительными, поскольку может возникнуть необходимость округления значений до ближайшего деления шкалы шприца соответствующего размера. Обратите внимание на то, что таблицы НЕ включают все возможные расчетные дозы, но могут использоваться для оценки приблизительных объемов с целью проверки расчетов.

Таблица 8. Приготовление препарата Завицефта (конечная концентрация цефтазидама 20 мг/мл) для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с КК > 50 мл/мин/1,73 м²

Возраст и доза препарата Завицефта (мг/кг) ¹	Масса (кг)	Доза (мг цефтазидама)	Объем восстановленного раствора, отбираемого из флакона (мл)	Объем разбавителя для смешивания (мл)
От 6 мес. до 12 мес. 50 мг/кг цефтазидама	5	250	1,5	11
	6	300	1,8	13
	7	350	2,1	15
	8	400	2,4	18
	9	450	2,7	20
	10	500	3	22
	11	550	3,3	24
	12	600	3,6	27
От 3 мес. до < 6 мес. 40 мг/кг цефтазидама	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8
	6	240	1,4	10
	7	280	1,7	13
	8	320	1,9	14
	9	360	2,2	16
	10	400	2,4	18

¹ На основании только компонента цефтазидама.

Таблица 9. Приготовление препарата Завицефта (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с КК от 31 до 50 мл/мин/1,73 м²

Возраст и доза препарата Завицефта (мг/кг) ¹	Масса (кг)	Доза (мг цефтазидима)	Объем восстановленного раствора, отбираемого из флакона (мл)	Объем разбавителя для смешивания (мл)
От 6 мес. до 12 мес. 25 мг/кг цефтазидима	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
От 3 мес. до < 6 мес. 20 мг/кг цефтазидима	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

¹ На основании только компонента цефтазидима.

Таблица 10. Приготовление препарата Завицефта (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с КК от 16 до 30 мл/мин/1,73 м²

Возраст и доза препарата Завицефта (мг/кг) ¹	Масса (кг)	Доза (мг цефтазидима)	Объем восстановленного раствора, отбираемого из флакона (мл)	Объем разбавителя для смешивания (мл)
От 6 мес. до 12 мес. 18,75 мг/кг цефтазидима	5	93,75	0,56	4,1
	6	112,5	0,67	4,9
	7	131,25	0,78	5,7
	8	150	0,9	6,6
	9	168,75	1	7,4
	10	187,5	1,1	8,1
	11	206,25	1,2	8,8
От 3 мес. до < 6 мес. 15 мг/кг цефтазидима	4	60	0,36	2,7
	5	75	0,45	3,3
	6	90	0,54	4
	7	105	0,63	4,6
	8	120	0,72	5,3

	9	135	0,81	6
	10	150	0,9	6,6

¹ На основании только компонента цефтазида.

Утилизация

Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Телефон: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, проспект Н. Назарбаева, д. 100/4

Телефон: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

15.02.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Завидефта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.