

27.10.2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Завицефта

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Завицефта (Zavicefta)

Международное непатентованное или группировочное наименование:
цефтазидим+[авибактам]

Лекарственная форма: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

Один флакон содержит (в одной дозе):

Действующие вещества: авибактам натрия 543,5 мг (эквивалентный авибактаму 500,0 мг), цефтазидима пентагидрат 2329,6 мг (эквивалентный цефтазидиму 2000,0 мг).

Вспомогательное вещество: натрия карбонат (безводный) 233,0 мг.

Описание

Порошок от белого до желтого цвета.

Восстановленный раствор - прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета, свободный от видимых включений.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспорин + бета-лактамаз ингибитор

Код АТХ: J01DD52

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующими веществами препарата Завицефта являются авибактам и цефтазидим.

27.10.2022

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.

Резистентность

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

27.10.2022

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 (%).

27.10.2022

$fT > C_T$).

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 искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)

Грамотрицательные микроорганизмы

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

27.10.2022

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.

Фармакокинетика

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. Параметры фармакокинетики цефтазидима и авибактама после однократного и многократного введения препарата Завицефта были схожими с таковыми, определенными после введения цефтазидима или авибактама по отдельности. 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

27.10.2022

крови сходный.

Плазменные экспозиции цефтазидима и авибактама были сопоставимы у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, осложненными инфекциями мочевыводящих путей 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. Концентрации цефтазидима, превышающие МПК для большинства распространенных патогенных микроорганизмов, могут быть достигнуты в костной ткани, тканях сердца, желчи, мокроте, синовиальной жидкости, внутриглазной жидкости, в плевральной и перитонеальной жидкостях. Цефтазидим хорошо проникает через плаценту и выделяется в грудное молоко. Авибактам проникает в мягкие ткани в области инфекций кожи, при этом концентрации препарата в ткани примерно равны концентрациям свободного препарата в плазме.

Метаболизм

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

Выведение

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

27.10.2022

фильтрации; примерно 97% дозы препарата выводится почками, 95% – в течение 12 часов.

Линейность/нелинейность

Параметры фармакокинетики цефтазидима и авибактама при однократном внутривенном введении носят примерно линейный характер в диапазоне изучаемых 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 у здоровых взрослых добровольцев с нормальной функцией почек не наблюдалось заметной кумуляции цефтазидима и авибактама.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции почек

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 клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин следует корректировать дозу цефтазидима-авибактама (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

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. Параметры фармакокинетики авибактама у пациентов с нарушением функции печени любой степени тяжести не исследовались.

Пожилым возраст (≥ 65 лет)

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

27.10.2022

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 клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин.

Дети и подростки

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 осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, 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 осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, и госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (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

27.10.2022

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

Параметры фармакокинетики цефтазидима были схожими у мужчин и женщин. Не требуется корректировать дозу цефтазидима-авибактама в зависимости от пола.

Расовая принадлежность

Исходя из результатов анализа популяционной фармакокинетики, не требуется корректировать дозу цефтазидима-авибактама в зависимости от расовой принадлежности пациентов.

Показания к применению

Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):

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

27.10.2022

с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких.

Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
- Детский возраст до 3 месяцев (эффективность и безопасность не установлены).
- Детский возраст до 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина $<16 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$ *

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

С осторожностью:

пациенты с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактамную структуру;

пациенты с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»);

пациенты детского возраста старше 3 месяцев (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

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

27.10.2022

Грудное вскармливание

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.

Способ применения и дозы

Применять цефтазидим-авибактам для лечения пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями при ограниченном выборе антибактериальной терапии следует только после консультации с врачом, имеющим соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний (см. раздел «Особые указания»).

Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин[#]

Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится взрослым внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов (см. «Приготовление раствора для инфузий» далее по тексту раздела, а также разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции^{1,2} – 5-14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит² – 5-10 суток³.
Общая продолжительность терапии может быть увеличена до 14 дней для пациентов с бактериемией;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ² – 7-14 суток;
- бактериемия, связанная или предположительно связанная с вышеуказанными инфекциями - продолжительность лечения должна соответствовать локализации

27.10.2022

инфекции;

- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии^{1,2} – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение⁴.

¹ При подтвержденном или предполагаемом участии анаэробных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе следует применять препарат в комбинации с метронидазолом.

² При подтвержденном или предполагаемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов следует применять препарат в комбинации с антибактериальным препаратом, эффективным в отношении этих микроорганизмов.

³ Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию препаратом Завицефта с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь. Время перехода с внутривенной терапии на прием другого антибактериального препарата внутрь зависит от клинической ситуации, но обычно составляет около 5 дней (минимальная продолжительность терапии цефтазидимом-авибактамом в клинических исследованиях составляла 5 дней).

[#]Рассчитано по формуле Кокрофта-Голта

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

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1,73м²*

Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Завицефта у пациентов детского возраста с оцениваемым КК > 50 мл/мин/1.73м²*

27.10.2022

Вид инфекции	Возрастная группа	Режим дозирования цефтазидим/авибактам ^б	Частота введения	Длительность инфузии	Продолжительность лечения
Осложненные интраабдоминальные инфекции ^{1,2} ИЛИ осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит ²	От 6 месяцев до 18 лет	50 мг/кг /12,5 мг/кг до максимума 2000 мг/500 мг	Каждые 8 часов	2 часа	Осложненные интраабдоминальные инфекции: 5-14 дней осложненные инфекции
ИЛИ госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ ² ИЛИ инфекции, вызванные аэробными	От 3 до 6 месяцев ⁵	40 мг/кг /10 мг/кг	Каждые 8 часов	2 часа	мочевыводящих путей, включая пиелонефрит ³ : 5-14 дней госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ: 7-14 дней инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными

<p>грамположительными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии^{1,2}</p>					<p>микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии: продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение⁴</p>
--	--	--	--	--	---

¹ При подтвержденном или предполагаемом участии анаэробных патогенных микроорганизмов в инфекционном процессе следует применять препарат в комбинации с метронидазолом.

² При подтвержденном или предполагаемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов следует применять препарат в комбинации с антибактериальным препаратом, эффективным в отношении этих микроорганизмов.

³ Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию препаратом Завицефта с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь.

⁴ Опыт применения препарата Завицефта в течение более чем 14 суток очень ограничен.

⁵ Опыт применения препарата Завицефта у детей в возрасте от 3 месяцев до < 6 месяцев ограничен

⁶ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат в фиксированном соотношении 4 : 1 и рекомендации по дозировке основаны только

27.10.2022

на компоненте цефтазидиме.

*Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца для пациентов детского возраста (мл/мин/1.73м²).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Коррекция дозы требуется в случае нарушения функции почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (оцениваемый КК ≥ 51 мл/мин - ≤ 80 мл/мин.) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

В Таблице 3 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата у взрослых пациентов с оцениваемым КК¹ ≤ 50 мл/мин (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Режим дозирования препарата Завицефта у взрослых пациентов с оцениваемым КК¹ ≤ 50 мл/мин

Таблица 3. Рекомендуемый режим дозирования препарата Завицефта у взрослых пациентов с оцениваемым КК¹ ≤ 50 мл/мин.

Возрастная группа	Оцениваемый КК (мл/мин)¹	Режим дозирования цефтазидим/авибактам^{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 КК рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта.

² Рекомендации по дозированию основываются на моделировании фармакокинетики.

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

⁴ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат в фиксированном соотношении 4 : 1 и рекомендации по дозировке основаны только на компоненте цефтазидиме.

В таблицах 4 и 5 приведены рекомендуемые корректировки дозы для пациентов детского возраста с оцениваемым $КК^1 \leq 50$ мл/мин/1,73 м² в соответствии с различными возрастными группами (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

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

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

Возрастная группа	Оцениваемый КК (мл/мин/1,73 м²)¹	Режим дозирования цефтазидим/авибактам^{2,4}	Частота введения	Длительность инфузии

27.10.2022

Пациенты детского возраста от 2 до 18 лет	31-50	25 мг/кг /6,25 мг/кг до максимума 1000 мг/ 250 мг	каждые 8 часов	2 часа
	16-30	18,75 мг/кг/ 4,7 мг/кг до максимума 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 КК рассчитывался по усовершенствованной формуле Шварца.

² Рекомендации по дозированию основываются на моделировании фармакокинетики.

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

⁴ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат в фиксированном соотношении 4 : 1 и рекомендации по дозировке основаны только на компоненте цефтазидиме.

Режим дозирования у пациентов детского возраста младше 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина ($КК^1$) ≤ 50 мл/мин/1,73м²

Таблица 5. Рекомендуемый режим дозирования у пациентов детского возраста с оцениваемым КК¹ ≤ 50 мл/мин/1.73 м²

Возрастная группа	Оцениваемый КК ¹ (мл/мин/1.73 м ²)	Доза цефтазидима/авибактама 2,3	Частота введения	Продолжительность 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 Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

² Дозы рекомендованы на основании моделирования фармакокинетических свойств препарата (см. раздел «Фармакологические свойства»).

³ Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат в фиксированном соотношении 4 : 1 и рекомендации по дозировке основаны только на компоненте цефтазидиме.

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по режиму дозирования у пациентов детского возраста младше 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина КК <16 мл/мин/1,73м²*.

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

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

27.10.2022

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Эффективность и безопасность у детей в возрасте < 3 месяцев не установлены. Данные отсутствуют.

Приготовление раствора для инфузий

Каждый флакон предназначен только для одноразового использования.

Неиспользованный препарат или отходы материалов следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Порошок следует восстанавливать стерильной водой для инъекций, а получаемый в результате концентрат должен быть сразу же разбавлен перед использованием. Восстановленный раствор представляет собой раствор бледно-желтого цвета без каких-либо частиц.

Завицефта (цефтазидим-авибактам) представляет собой комбинированный препарат; каждый флакон содержит 2000 мг цефтазидима 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

27.10.2022

методикам. Дозы могут быть приготовлены в пакете для инфузии соответствующего размера или шприце для инфузии.

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. **Для пациентов детского возраста от 3 до 12 месяцев** также подробно представлены этапы приготовления раствора с концентрацией 20 мг/мл (достаточной для большинства случаев). Все расчеты должны быть завершены до начала перечисленных ниже шагов.

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.

27.10.2022

См. таблицу 6 ниже.

Таблица 6: 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 Развести до конечной концентрации цефтазидима 8 мг/мл для обеспечения стабильности при использовании до 12 часов при температуре 2-8°C, с последующим хранением до 4 часов при комнатной температуре (т.е. развести дозу 2000 мг цефтазидима в 250 мл, дозу 1000 мг цефтазидима в 125 мл, дозу 750 мг цефтазидима в 93 мл и т. д.). Все другие концентрации цефтазидима (> 8 мг/мл до 40 мг/мл) стабильны при использовании до 4 часов при комнатной температуре.

Приготовление препарата Завицефта для применения у пациентов детского возраста от

27.10.2022

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)**:
 - a) Вставить иглу шприца через крышку флакона и ввести 10 мл стерильной воды для инъекций.
 - b) Извлечь иглу и потрясти флакон для получения прозрачного раствора.
 - c) 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 цефтазидима **20 мг/мл**:
 - a) 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.
 - b) Для подтверждения расчетов см. таблицы 6, 7, или 8 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 7: Приготовление препарата Завицефта (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с клиренсом креатинина (КК) > 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	Объем разбавителя для смешивания
---	------------	-----------------------	---	----------------------------------

27.10.2022

			(мл)	(мл)
От 6 мес. до 12 мес. 50 мг/кг цефтазидима	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 цефтазидима	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 цефтазидима.

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

27.10.2022

Таблица 8: Приготовление препарата Завицефта (конечная концентрация цефтазида 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 цефтазида)	Объем восстановленного раствора, отбираемого из флакона (мл)	Объем разбавителя для смешивания (мл)
От 6 мес. до 12 мес. 25 мг/кг цефтазида	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
	12	300	1,8	13
От 3 мес. до < 6 мес. 20 мг/кг цефтазида	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 цефтазида.

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

27.10.2022

Таблица 9: 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
	12	225	1,3	9,6
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 цефтазидима.

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца

После восстановления

Флакон с восстановленным раствором следует использовать немедленно.

27.10.2022

После разбавления

Пакеты для инфузии:

Если раствор для внутривенного введения готовят с использованием разбавителей, перечисленных выше (концентрация цефтазида 8 мг/мл), химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) до 12 часов при температуре 2–8 °С, с последующим хранением до 4 часов при комнатной температуре.

Если раствор для внутривенного введения готовят с использованием разбавителей, перечисленных выше (концентрация цефтазида > 8 мг/мл до 40 мг/мл), химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) до 4 часов при комнатной температуре.

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует использовать немедленно, если только восстановление/разбавление происходило в контролируемых и соответствующих необходимым требованиям асептических условиях. Если он не был использован немедленно, время и условия хранения до момента использования являются ответственностью пользователя и не должны превышать указанные выше.

Шприцы для инфузии:

Химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) при хранении до 6 часов при комнатной температуре 15-25 °С.

С микробиологической точки зрения, лекарственный препарат следует использовать немедленно, 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 комнатной температуре 15–25 °С.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

В семи клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 препарат Завицефта получали 2024 взрослых. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными у $\geq 5\%$ пациентов, получавших препарат Завицефта, были положительная прямая проба Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были слабой или средней степени выраженности.

27.10.2022

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные при применении цефтазидима в монотерапии и/или клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 препарата Завицефта с указанием классов систем органов и частоты. Частота нежелательных реакций и/или потенциально клинически значимых отклонений лабораторных показателей представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто – кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости); нечасто – колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны лимфатической системы и крови: очень часто – положительная прямая проба Кумбса; часто – эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения; нечасто – нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз; неуточненной частоты – агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: неуточненной частоты – анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – парестезия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, боль в животе, тошнота, рвота; нечасто – извращение вкуса.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности лактатдегидрогеназы; неуточненной частоты – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – макулопапулярная сыпь, крапивница, зуд; неуточненной частоты – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, ангионевротический отек, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови, острая почечная недостаточность; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит.

Системные нарушения и реакции в месте введения: часто – тромбоз в месте инфузии,

27.10.2022

флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

Дети

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

Передозировка

Передозировка цефтазидима-авибактама 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 длительностью 4 часа выводилось 55% дозы авибактама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Авибактам существенно не ингибировал изоферменты цитохрома P450. 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.

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.

27.10.2022

Клинические данные подтверждают отсутствие взаимодействия цефтазидима и авибактама, а также цефтазидима-авибактама и метронидазола.

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 «Особые указания»).

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.

Несовместимость

Совместимость препарата Завицефта с другими лекарственными препаратами не установлена. Препарат Завицефта не следует смешивать или физически добавлять в растворы, содержащие другие лекарственные препараты, за исключением растворов, перечисленных в разделе «Способ применения и дозы» (подраздел «Приготовление раствора для инфузий»).

Особые указания

Реакции повышенной чувствительности

Как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности (иногда с летальным исходом). 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 цефалоспорином и другим бета-лактамным антибиотикам. Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к цефтазидиму или цефалоспорином 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.

Ограничение данных клинических исследований

Исследования клинической эффективности и безопасности препарата Завицефта проводились для лечения взрослых пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями, осложненными инфекциями мочевыводящих путей и госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ.

В педиатрическом исследовании осложненных интраабдоминальных инфекций 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 осложненных инфекций мочевыводящих путей 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 «Фармакокинетика»).

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

Использовать цефтазидим-авибактам для лечения пациентов с грамотрицательными аэробными инфекциями (данные о клинической эффективности препарата в отношении различных микроорганизмов приведены в разделе «Фармакодинамика») при ограниченном выборе антибактериальной терапии необходимо только после консультации с врачом, имеющим соответствующий опыт лечения инфекционных заболеваний. Использование цефтазидима-авибактама при этих инфекциях

27.10.2022

основывается на экстраполяции фармакокинетических и фармакодинамических данных; клинические исследования не проводились.

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 «Побочное действие»). 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. 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 «Способ применения и дозы»).

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.

Спектр активности цефтазидима-авибактама

Цефтазидим малоактивен или неактивен в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, а также анаэробов (см. разделы «Фармакодинамика» и «Способ применения и дозы»). Следует применять дополнительные антибактериальные препараты в случае подтвержденного или предполагаемого участия указанных микроорганизмов в инфекционном процессе.

Спектр ингибирующего действия авибактама включает многие ферменты, которые

27.10.2022

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 «Фармакодинамика»).

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.

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

На фоне применения цефалоспоринов возможен положительный результат прямого антиглобулинового теста (ПАТ), что может препятствовать проведению пробы крови на совместимость и/или вызвать развитие лекарственно-индуцированной иммунной гемолитической анемии. 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 (см. раздел «Побочное действие»). 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.

Диета с ограничением натрия

В каждом флаконе препарата содержится приблизительно 6,44 ммоль натрия (что примерно составляет 148 мг), что эквивалентно 7,4% максимальной суточной дозе

27.10.2022

натрия, рекомендованной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Содержание натрия в максимальной суточной дозе препарата эквивалентно 22,2% 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, и следует учитывать общее количество натрия из всех источников, которое будет вводиться пациенту.

Пациенты детского возраста

Существует потенциальный риск передозировки, особенно у пациентов детского возраста от 3 до менее 12 месяцев. Следует соблюдать осторожность при расчете объема дозы для введения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг

По 2000 мг цефтазидима 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 инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Хранение

При температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

27.10.2022

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

ЭйСиЭс Добфар С.п.А., Италия

Адрес: Виа А. Флеминг, 2 – 37135, Верона (провинция Верона), Италия

Организация, принимающая претензии потребителей ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д.10

БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Телефон: (+7 495) 287-5000

Факс: (+7 495) 287-5300/287-5067