

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004289 - 150517

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

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):**

**Активные 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.

**Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-цефалоспорин + бета-лактамаз ингибитор

**Код АТХ:** не присвоен

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Действующими веществами препарата Завицефта являются авибактам и цефтазидим.

**Механизм действия**

Авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактамной структуры. Авибактам образует ковалентную связь с ферментом, которая не подвергается гидролизу. Он

ингибитирует 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 ингибитирует 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 *blaAmpC* 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, производящих металло-бета-лактамазы. Механизмы бактериальной резистентности, которые потенциально могут повлиять на активность цефтазидима-авибактама, включают мутантные или приобретенные ПСБ, снижение проницаемости внешней мембранны для авибактама или цефтазидима, активное выведение (эффлюкс) авибактама или цефтазидима, а также бета-лактамазы, устойчивые к ингибированию авибактамом и способные гидролизовать 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 цефалоспоринам) 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>	$\leq 8$ мг/л	$>8$ мг/л
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8$ 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*
- *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 mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Serratia marcescens*

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 22 л и 18 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 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 перitoneальной 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). Неизмененный авибактам был основным лекарственным компонентом в плазме и моче человека после введения [<sup>14</sup>C]-авибактама.

### ***Выведение***

Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) цефтазидима и авибактама после внутривенного введения составляет 2 часа. Цефтазидим выделяется почками в неизмененном 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 неизмененном 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.

### ***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)  $\leq$  50 мл/мин. следует корректировать дозу цефтазидима и дозу 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.

#### *Пожилой возраст ( $\geq 65$ 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 каждые 12 ч пациентам в возрасте  $\geq 80$  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.

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность препарата Завицефта у детей и подростков (возраст  $< 18$  лет) не установлены.

#### *Пол*

Параметры фармакокинетики цефтазидима были схожими у мужчин и женщин. Не требуется корректировать дозу цефтазидима и дозу 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:

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

Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспоринам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

**С осторожностью:** пациенты с нетяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактамную структуру.

### **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.

#### **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»).

Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 минут каждые 8 часов, если оцениваемый КК  $\geq 51$  мл/мин. (см. «Приготовление раствора для инфузий» далее по тексту раздела, а также разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции<sup>1,2</sup> – 5-14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит<sup>2</sup> – 5-10 суток<sup>3</sup>;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоцииированную с ИВЛ<sup>2</sup> – 7-14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии<sup>1,2</sup> – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение<sup>4</sup>.

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

- <sup>2</sup> При подтвержденном или предполагаемом участии грамположительных патогенных микроорганизмов следует применять препарат в комбинации с антибактериальным препаратом, эффективным в отношении этих микроорганизмов.
- <sup>3</sup> Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию препаратом Завицефта с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь.
- <sup>4</sup> Опыт применения препарата Завицефта в течение более чем 14 суток очень ограничен.

#### ***Особые группы пациентов***

##### ***Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ 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  $\geq 51$  мл/мин. -  $\leq 80$  мл/мин.) коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

В Таблице 2 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата у пациентов с оцениваемым КК  $\leq 50$  мл/мин. (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

**Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Завицефта у пациентов с оцениваемым КК  $\leq 50$  мл/мин.<sup>1</sup>**

<b>Оцениваемый КК (мл/мин)<sup>2</sup></b>	<b>Режим дозирования<sup>2</sup></b>	<b>Частота введения</b>	<b>Длительность инфузии</b>
31-50	1000 мг + 250 мг	каждые 8 часов	2 часа
16-30	750 мг + 187,5 мг	каждые 12 часов	2 часа
6-15	750 мг + 187,5 мг	каждые 24 часа	2 часа
Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе <sup>3</sup>	750 мг + 187,5 мг	каждые 48 часов	2 часа

<sup>1</sup> КК рассчитывался по формуле Коккрофта-Гаулта.

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

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

### *Гемофильтрация*

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

### *Перitoneальный диализ*

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по коррекции дозы у пациентов, получающих перitoneальный 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*

Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

### *Приготовление раствора для инфузий*

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует растворить стерильной водой для инъекций. При приготовлении и введении раствора следует использовать стандартные методы асептики.

1. Через иглу шприца, введенную в пробку флакона, введите во флакон 10 мл стерильной воды для инъекций.
2. Затем выньте иглу и встряхните флакон до получения прозрачного раствора. Полученный концентрат представляет собой раствор бледно-желтого цвета, свободный от видимых частиц.
3. Затем вставьте иглу шприца (для снижения внутреннего давления) в пробку флакона. Не вставляйте иглу для снижения внутреннего давления до растворения порошка для сохранения стерильности препарата.
4. Полученный концентрат должен быть сразу же использован для приготовления раствора

для инфузий. Концентрация цефтазидима и авибактама в полученном концентрате составляет 167,3 мг/мл и 41,8 мг/мл, соответственно. Следует сразу же перенести полученный концентрат в инфузионный флакон, содержащий одну из перечисленных ниже совместимых инфузионных жидкостей:

- 0,9% раствор натрия хлорида,
- 5% раствор декстрозы,
- 0,45% раствор натрия хлорида и 2,5% раствор декстрозы,
- раствор Рингер лактат.

Для применения дозы цефтазидима-авибактама в дозе 2000 мг + 500 мг во флакон с совместимой инфузионной жидкостью переносят весь полученный концентрат (примерно 12 мл). Для получения уменьшенной дозы цефтазидима-авибактама 1000 мг + 250 мг следует перенести в инфузионный флакон 6 мл концентрата, а для дозы 750 мг + 187,5 мг – 4,5 мл концентрата.

Раствор для инфузий можно приготовить путем добавления концентрата во флакон с инфузионной жидкостью 100 мл, с учетом особенностей и ограничений по введению жидкости у пациентов.

Время от начала растворения порошка до завершения приготовления инфузионного раствора не должно превышать 30 минут.

Каждый флакон предназначен для однократного использования.

Неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

## **Побочное действие**

### ***Обзор профиля безопасности***

В шести клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 препарат Зафицефта получали 1588 взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших препарат Зафицефта, были положительная прямая проба Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были слабой или средней степени выраженности.

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные при применении цефтазидима в монотерапии и/или клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 препарата Зафицефта 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*, псевдомембранный колит.

*Нарушения со стороны лимфатической системы и крови:* очень часто – положительная прямая проба Кумбса; часто – эозинофилия, тромбоцитоз; нечасто – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, 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 аланинаминотрансферзы, повышение активности аспартатаминотрансферзы, 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; нечасто – 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, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

## **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 перitoneального диализа. В течение сеанса гемодиализа длительностью 4 часа выводилось 55% дозы авибактама.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Авибактам существенно не ингибирал 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 ОАТ1 и ОАТ3, которые могут способствовать активному его захвату из кровотока, и таким образом, его экскреции. Пробенецид (мощный ингибитор ОАТ) 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.

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.

### **Особые указания**

#### ***Реакции повышенной чувствительности***

Как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков, возможно развитие серьёзных 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 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.

#### ***Ограничение данных клинических исследований***

##### ***Госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоцииированную с ИВЛ***

Применение цефтазидима-авибактама при госпитальной пневмонии, включая пневмонию, ассоцииированную с ИВЛ, основывается на опыте применения цефтазидима и на результатах анализа взаимосвязи фармакокинетических/фармакодинамических параметров цефтазидима-авибактама.

##### ***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 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 псевдомемброзного 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 трепет, 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 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 6,44 ммоль натрия (что примерно составляет 148 мг). Это следует учитывать при назначении препарата Завицефта пациентам, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

#### ***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 цефазидима 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 30 °C, в защищенном от света месте.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD, Великобритания

*AstraZeneca UK Limited, United Kingdom*

*2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom*

### **Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества**

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

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

*GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Italy*

*Via A. Fleming, 2 – 37135, Verona (VR), Italy*

### **Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве  
и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз  
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1  
тел. +7 (495) 799 56 99  
факс: +7 (495) 799 56 98

Директор отдела регистрации препаратов,  
Россия и Евразия



Сергеев А.В.  
ФИО