

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗАВІЦЕФТА

(ZAVICEFTA)

Склад:

діючі речовини: ceftazidime, avibactam;

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

допоміжна речовина: натрію карбонат безводний.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Код АТХ J01D D52.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Резистентність

Механізми бактеріальної резистентності, які потенційно можуть вплинути на активність цефтазидиму/авібактаму, включають мутантні або набуті ПЗБ, зниження проникності зовнішньої мембрани клітини для авібактаму або цефтазидиму, активне виведення (ефлюкс)

авібактаму або цефтазидиму, а також бета-лактамази, стійкі до інгібування авібактамом і здатні гідролізувати цефтазидим.

Антибактеріальна активність при взаємодії з іншими антибактеріальними засобами

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

Критерії тестування чутливості

Граничні значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), що були визначені у ході клінічних досліджень Європейським комітетом з визначення чутливості до протимікробних препаратів (EUCAST) для цефтазидиму/авібактаму, доступні за посиланням https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

-

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

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

Клінічна ефективність відносно окремих патогенних мікроорганізмів

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

Ускладнені внутрішньочеревні інфекції

Грамнегативні мікроорганізми:

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

• *Pseudomonas aeruginosa*

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

Грамнегативні мікроорганізми:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*

- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

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

Грамнегативні мікроорганізми:

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

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

Грамнегативні мікроорганізми:

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

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

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

Діти

Застосування лікарського засобу Завіцефта дітям віком від 3 місяців до < 18 років було досліджено у рамках двох простих сліпих рандомізованих порівняльних клінічних досліджень фази 2, одне з яких проводилося за участю пацієнтів із ускладненими внутрішньочеревними інфекціями, а інше – за участю пацієнтів із ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів. Основна мета кожного дослідження полягала в оцінюванні безпеки й переносимості цефтазидиму/авібактаму (/- метронідазол). Вторинна мета включала оцінку фармакокінетики й ефективності; ефективність була описовою кінцевою точкою обох досліджень. Частота клінічного одужання у дітей з ускладненою інтраабдомінальною інфекцією (уІАІ) становила під час візиту для оцінювання одужання (ІТТ-популяція) 91,8 % (56/61) у разі застосування препарату Завіцефта порівняно з 95,5 % (21/22) у разі застосування меропенему. Частота мікробіологічної ерадикації у дітей з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів становила під час візиту для оцінювання одужання (ІТТ-популяція) 79,6 % (43/54) у разі застосування

препарату Завіцефта порівняно з 60,9 % (14/23) у разі застосування цефепіму.

Європейське агентство з лікарських засобів відтермінувало зобов'язання надавати результати досліджень Завіцефти в одній або декількох підгрупах пацієнтів дитячого віку для лікування ускладнених внутрішньочеревних інфекцій, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, пневмонії та інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо інформації про застосування дітям).

Фармакокінетика.

Розподіл

Ступінь зв'язування цефтазидиму та авібактаму з білками плазми людини становить приблизно 10 % і 8 % відповідно. Об'єми розподілу цефтазидиму та авібактаму в рівноважному стані були приблизно 17 л і 22 л відповідно у здорових дорослих добровольців після багатократного введення цефтазидиму/авібактаму в дозі 2000 мг/500 мг у вигляді інфузії протягом 2 годин кожні 8 годин. Цефтазидим і авібактам проникають у рідину епітеліального вистилання бронхів людини у концентраціях, які становлять 30 % від концентрацій в плазмі, при цьому профіль залежності концентрацій від часу в рідині епітеліального вистилання і плазмі крові схожий.

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

Біотрансформація

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

Виведення

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) цефтазидиму та авібактаму після внутрішньовенного введення становить 2 години. Цефтазидим виділяється нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації; приблизно 80–90 % дози препарату виводиться нирками протягом 24 годин. Авібактам виділяється нирками в незміненому вигляді, нирковий кліренс становить приблизно 158 мл/хв, що свідчить про активну секрецію в ниркових каналцях, окрім клубочкової фільтрації; приблизно 97 % дози препарату виводиться нирками, 95 % – протягом 12 годин. Менше 1 % цефтазидиму виводиться через печінку, і менше 0,25 % авібактаму виводиться через кишечник.

Лінійність/нелінійність

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

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

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

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

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

У пацієнтів літнього віку було відмічено зменшення кліренсу цефтазидиму, головним чином, зменшення ниркового кліренсу цефтазидиму було пов'язане з віком. Після внутрішньовенного болюсного введення цефтазидиму в дозі 2000 мг кожні 12 годин у пацієнтів віком ≥ 80 років середнє значення періоду напіввиведення становило від 3,5 до 4 годин.

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

Діти

Фармакокінетичні показники цефтазидиму й авібактаму було досліджено в дітей віком від 3 місяців до < 18 років із підтвердженими або підозрюваними інфекціями після одноразового введення цефтазидиму в дозі 50 мг/кг й авібактаму в дозі 12,5 мг/кг пацієнтам із масою тіла < 40 кг або Завіцефти в дозі 2000 мг/500 мг (цефтазидим, 2000 міліграм, й авібактам, 500 міліграм) пацієнтам із масою тіла ≥ 40 кг. Концентрації цефтазидиму й авібактаму в плазмі були однаковими для всіх чотирьох вікових груп у дослідженні (від 3 місяців до < 2 років, від 2 до < 6 років, від 6 до < 12 років і від 12 до < 18 років). Значення площі під фармакокінетичною кривою AUC_{0-t} і концентрації C_{max} цефтазидиму й авібактаму в двох старших когортах (діти віком від 6 до < 18 років), які проходили ширший фармакокінетичний відбір, були аналогічні до тих, що спостерігалися в здорових дорослих осіб із нормальною функцією нирок, які отримували Завіцефту в дозі 2000 мг/500 мг. Дані цього дослідження і двох педіатричних досліджень фази 2, отримані у пацієнтів із ускладненими внутрішньочеревними інфекціями й ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, були об'єднані з фармакокінетичними даними, отриманими у дорослих (фази 1-3), для оновлення популяційної фармакокінетичної моделі, яка використовувалася для оцінки досягнення цільових значень фармакокінетичних/фармакодинамічних параметрів. Результати цих моделювань продемонстрували, що рекомендовані режими дозування для дітей з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями, ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, госпітальною пневмонією/ШВЛ-асоційованою пневмонією, включаючи коригування дози для

пацієнтів із нирковою недостатністю, обумовлюють досягнення цільових значень системної експозиції препарату й фармакокінетичних/фармакодинамічних параметрів, що аналогічні таким у дорослих пацієнтів при дозволений дозі Завіцефти 2000 мг/500 мг, яка вводиться впродовж 2 годин кожні 8 годин.

Досвід застосування цефтазидиму й авібактаму для лікування дітей віком від 3 до < 6 місяців є обмеженим. Рекомендовані режими дозування ґрунтуються на моделюванні, проведеному з використанням остаточних популяційних фармакокінетичних моделей. Моделювання продемонструвало, що рекомендовані режими дозування обумовлюють порівнянну з такою в інших вікових групах експозицію препарату зі значеннями фармакокінетичних/фармакодинамічних параметрів > 90 % від цільових. Згідно з даними, отриманими в ході завершених педіатричних клінічних досліджень, при рекомендованих режимах дозування в осіб віком від 3 до < 6 місяців не було виявлено жодних підтверджень надмірної або недостатньої експозиції препарату.

Окрім цього, існують вельми обмежені дані щодо дітей віком від 3 місяців до < 2 років із порушеннями функції нирок ($CrCL \leq 50$ мл/хв/1,73 м²), а також відсутні дані із завершених клінічних досліджень щодо дітей з тяжкою нирковою недостатністю. Популяційні фармакокінетичні моделі для цефтазидиму й авібактаму використовувалися для імітації застосування пацієнтам із порушенням функції нирок.

Стать та раса

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»):

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

Лікування дорослих пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або імовірно пов'язана з будь-якою з перерахованих вище інфекцій.

Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів.

Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

In vitro авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному його захопленню з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенецид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56–70 % *in vitro* і, отже, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенециду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом.

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

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

Інші типи лікарських взаємодій

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

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

Особливості застосування.

Реакції гіперчутливості

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

Були повідомлення про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Коуніса – гострого алергічного коронарного артеріоспазму, який може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Clostridioides difficile -асоційована діарея

При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridioides difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до загрозливих життю форм. Тому важливо взяти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування препарату Завіцефта виникла діарея (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Порушення функції нирок

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

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

Нефротоксичність

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

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

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

Обмеження клінічної бази даних

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

Ускладнені внутрішньочеревні інфекції у дорослих

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

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

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів у дорослих

У двох дослідженнях брав участь 1091 пацієнт з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, з них 381 (34,9 %) пацієнт мав ускладнені інфекції сечовивідних шляхів без пієлонефриту та 710 (65,1 %) пацієнтів мали гострий пієлонефрит (популяція mMITT). Загалом у 81 пацієнта (7,4 %) з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів була бактеріємія на початку дослідження.

Госпітальна пневмонія, в тому числі ШВЛ-асоційована пневмонія, у дорослих

В одному дослідженні за участю дорослих пацієнтів із госпітальною пневмонією у 280 з 808 (34,7 %) пацієнтів було діагностовано ШВЛ-асоційовану пневмонію та в 40 з 808 (5 %) — бактеріємію на початку дослідження.

Пацієнти, які мають обмеження щодо вибору антибактеріальної терапії

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

Спектр активності цефтазидиму/авібактаму

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

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

Нечутливі мікроорганізми

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

Вплив на результати лабораторних досліджень

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

Дієта з контролем споживання натрію

У кожному флаконі препарату міститься приблизно 146 мг натрію, що еквівалентно 7,3 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми 2 г натрію для дорослої людини.

Максимальна добова доза цього препарату є еквівалентною 22 % рекомендованої ВООЗ максимальної норми щоденного споживання натрію. Завіцефта вважається препаратом з високим вмістом натрію. Це слід враховувати в разі застосування Завіцефти пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Завіцефту можна розбавляти розчинами, що містять натрій (див. розділ «Спосіб застосування»). Це слід враховувати при визначенні загальної кількості натрію, яку буде отримувати пацієнт.

-

Діти

Існує потенційний ризик передозування, особливо у дітей віком від 3 до менш ніж 12 місяців. Слід дотримуватися обережності при розрахунку об'єму введення дози (див. розділи «Передозування» і «Спосіб застосування»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Результати досліджень цефтазидиму на тваринах свідчать про відсутність прямого чи опосередкованого несприятливого впливу на перебіг вагітності, внутрішньоутробний розвиток плода, пологи або післяпологовий розвиток дитини. У дослідженнях на тваринах було зареєстровано репродуктивну токсичність авібактаму, при цьому тератогенної дії не виявлено.

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

Годування груддю

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

Фертильність

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Завіцефту рекомендовано застосовувати для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування, лише після консультації з лікарем, який має відповідний досвід лікування інфекційних захворювань (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв

У таблиці 1 наведено рекомендації щодо внутрішньовенного дозування препарату дорослим із розрахунковим кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Таблиця 1

Рекомендований режим дозування препарату дорослим із розрахунковим CrCL > 50 мл/хв¹

Тип інфекції	Доза цефтазидиму/авібактаму	Частота введення	Тривалість інфузії	Тривалість лікування
Ускладнена внутрішньочеревна інфекція ^{2,3}	2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	5–14 днів
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит ³	2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	5–10 днів ⁴

Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ ³	2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	7-14 днів
Бактеріємія, яка виникла внаслідок будь-якої з перерахованих вище інфекцій, або є підозри, що вона пов'язана з такими інфекціями	2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	Тривалість лікування залежить від місця виникнення інфекції
Інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії ^{2,3}	2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	Залежно від тяжкості інфекції, патогену (-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання ⁵

¹ Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта – Голта.

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

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

⁴ Зазначена тривалість лікування може включати період внутрішньовенної терапії Завіцефтою з подальшим переходом до застосування необхідного перорального лікарського засобу.

⁵ Досвід застосування препарату Завіцефта понад 14 діб дуже обмежений.

-

Дозування для дітей з кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв/1,73 м²

У таблиці 2 наведено рекомендації щодо внутрішньовенного дозування препарату дітям із розрахунковим кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв/1,73 м² (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Таблиця 2

Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим CrCL¹ > 50 мл/хв/1,73 м²

Тип інфекції	Вікова група	Доза цефтазидиму/авібактаму ⁷	Частота введення	Тривалість інфузії	Тривалість лікування
Ускладнені внутрішньочеревні інфекції ^{2,3} АБО Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит ³ , АБО Госпітальна пневмонія/ШВЛ-асоційована пневмонія ³ , АБО Інфекції, спричинені грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженнями щодо варіантів лікування ^{2,3}	від 6 місяців до < 18 років	50 мг/кг/12,5 мг/кг максимально до 2 г/0,5 г	Кожні 8 годин	2 години	Ускладнені внутрішньочеревні інфекції: 5-14 днів Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів ⁴ : 5-14 днів Госпітальна пневмонія/ШВЛ-асоційована пневмонія: 7-14 днів Обмеження щодо варіантів лікування: залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання ⁵
			Кожні 8 годин	2 години	
	Від 3 до < 6 місяців ⁶	40 мг/кг/10 мг/кг	Кожні 8 годин	2 години	

¹ Кліренс креатиніну розраховують для дітей за формулою Шварца.

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

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

⁴ Зазначена тривалість лікування може включати внутрішньовенну терапію Завіцефтою з подальшим переходом до застосування необхідного перорального лікарського засобу.

⁵ Досвід застосування препарату Завіцефта понад 14 діб є дуже обмеженим.

⁶ Досвід застосування Завіцефти для лікування дітей віком від 3 до < 6 місяців є обмеженим (див. розділ «Фармакокінетика»).

⁷ Цефтазидим/авібактам є комбінованим препаратом з фіксованим співвідношенням 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті – цефтазидимі (див. «Спосіб застосування» нижче).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Порушення функції нирок

Пацієнтам з легкою нирковою недостатністю (розрахунковий кліренс креатиніну від > 50 мл/хв до ≤ 80 мл/хв) корекція дози препарату не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

У таблиці 3 показано рекомендовану корекцію дози препарату для дорослих пацієнтів із розрахунковим кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Доза для дорослих пацієнтів із $CrCL \leq 50$ мл/хв

Таблиця 3

Рекомендований режим дозування препарату для дорослих із розрахунковим $CrCL^1 \leq 50$ мл/хв

Вікова група	Розрахунковий CrCL (мл/хв)	Доза цефтазидиму/ авібактаму ^{2,4}	Частота введення	Тривалість інфузії
Дорослі	31-50	1 г/0,25 г	Кожні 8 годин	2 години
	16-30		Кожні 12 годин	
	6-15	0,75 г/0,1875 г	Кожні 24 години	
	Термінальна стадія ниркової недостатності, включаючи перебування на гемодіалізі ³	Кожні 48 годин		

¹ Кліренс креатиніну розраховують за формулою Кокрофта - Голта.

² Рекомендації з дозування ґрунтуються на фармакокінетичному моделюванні (див. розділ «Фармакокінетика»).

³ Цефтазидим й авібактам виводяться під час гемодіалізу (див. розділи «Передозування» і «Фармакокінетика»). У дні проведення гемодіалізу Завіцефту слід вводити після завершення процедури гемодіалізу.

⁴ Цефтазидим/авібактам є комбінованим препаратом з фіксованим співвідношенням 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті - цефтазидимі (див. «Спосіб застосування» нижче).

У таблицях 4 і 5 показано рекомендовану корекцію дози препарату для дітей з розрахунковим $CrCL \leq 50$ мл/хв/1,73 м² залежно від різних вікових груп (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Дозування для дітей віком ≥ 2 років з $CrCl \leq 50$ мл/хв/1,73 м²

Таблиця 4

Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим $CrCL^1 \leq 50$ мл/хв/1,73 м²

Вікова група	Розрахунковий CrCL (мл/хв/1,73 м ²)	Доза цефтазидиму/авібактаму ^{2,4}	Частота введення	Тривалість інфузії
	31-50	25 мг/кг/6,25 мг/кг максимально до 1 г/0,25 г	Кожні 8 годин	
Діти від 2 років до < 18 років	16-30 6-15	18,75 мг/кг/4,7 мг/кг максимально до 0,75 г/0,1875 г	Кожні 12 годин Кожні 24 години	2 години
	Термінальна стадія ниркової недостатності, включаючи перебування на гемодіалізі ³		Кожні 48 годин	

¹ Кліренс креатиніну розраховують за формулою Шварца.

² Рекомендації з дозування ґрунтуються на фармакокінетичному моделюванні (див. розділ «Фармакокінетика»).

³ Цефтазидим й авібактам виводяться під час гемодіалізу (див. розділи «Передозування» і «Фармакокінетика»). У дні проведення гемодіалізу Завіцефту слід вводити після завершення процедури гемодіалізу.

⁴ Цефтазидим/авібактам є комбінованим препаратом з фіксованим співвідношенням 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті – цефтазидимі (див. «Спосіб застосування» нижче).

Дозування для дітей віком < 2 років з CrCL ≤ 50 мл/хв/1,73 м²

Таблиця 5

Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахунковим CrCL¹ ≤ 50 мл/хв/1,73 м²

Вікова група	Розрахунковий CrCL (мл/хв/1,73 м ²)	Доза цефтазидиму/авібактаму ^{2,3}	Частота введення	Тривалість інфузії
від 3 до < 6 місяців	від 31 до 50	20 мг/кг/5 мг/кг	Кожні 8 годин	
від 6 місяців до < 2 років		25 мг/кг/6,25 мг/кг	Кожні 8 годин	
від 3 до < 6 місяців	від 16 до 30	15 мг/кг/3,75 мг/кг	Кожні 12 годин	2 години
від 6 місяців до < 2 років		18,75 мг/кг/4,7 мг/кг	Кожні 12 годин	

¹ Розраховано з використанням формули Шварца.

² Рекомендації з дозування ґрунтуються на фармакокінетичному моделюванні (див. розділ «Фармакокінетика»).

³ Цефтазидим/авібактам є комбінованим препаратом з фіксованим співвідношенням 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті – цефтазидимі (див. «Спосіб застосування» нижче).

Немає достатньо інформації, щоб рекомендувати режим дозування для дітей віком < 2 років, які мають кліренс креатиніну < 16 мл/хв/1,73 м².

Порушення функції печінки

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

Діти

Безпеку й ефективність застосування Завіцефти дітям віком до 3 місяців не встановлено. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Внутрішньовенне введення

Завіцефту вводять шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 120 хвилин у необхідному об'ємі для інфузійної терапії.

Порошок потрібно відновити у воді для ін'єкцій, а отриманий концентрат слід розвести безпосередньо перед використанням. Відновлений розчин для інфузій має блідо-жовтий колір, сторонні частки відсутні.

Завіцефта (цефтазидим/авібактам) є комбінованим препаратом; у кожному флаконі міститься 2 г цефтазидиму й 0,5 г авібактаму в фіксованому співвідношенні 4 : 1. Рекомендації щодо дозування ґрунтуються тільки на одному компоненті – цефтазидимі.

Під час приготування та введення розчину слід використовувати стандартні асептичні методи роботи. Дози можна готувати в мішку для ін'єкцій відповідного розміру або в інфузійному шприці.

Парентеральні лікарські засоби слід візуально перевіряти на наявність сторонніх часток перед введенням.

Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання.

Будь-який невикористаний препарат або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

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

Інструкція з приготування доз для дорослих і дітей в ІНФУЗІЙНОМУ МІШКУ або в ІНФУЗІЙНОМУ ШПРИЦІ

ПРИМІТКА. Процедура, наведена нижче, описує етапи приготування інфузійного розчину з кінцевою концентрацією цефтазидиму 8–40 мг/мл. Необхідно завершити усі розрахунки до початку кроків, наведених нижче. **Для застосування дітям віком від 3 до 12 місяців також**

наведено докладні кроки з підготовки концентрації 20 мг/мл (достатньої для більшості сценаріїв).

1. Приготуйте **відновлений розчин (167,3 мг/мл цефтазидиму)**:

- Вставте голку шприца в пробку флакона та введіть у флакон 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

- Витягніть голку й струсіть флакон до отримання прозорого розчину.

- **Після того**, як препарат розчиниться, вставте в пробку флакона голку для видалення повітря, щоб зменшити внутрішній тиск (це важливо для збереження стерильності препарату).

2. Приготуйте **кінцевий розчин** для інфузії (кінцева концентрація повинна становити **8-40 мг/мл** цефтазидиму):

- Інфузійний мішок. Додатково розведіть відновлений розчин шляхом перенесення відповідним чином розрахованого об'єму відновленого розчину в інфузійний мішок, що містить будь-яку з таких речовин: натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій; декстроза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій; або розчин Рінгера лактатний.

- Інфузійний шприц. Додатково розведіть відновлений розчин шляхом перенесення відповідним чином розрахованого об'єму відновленого розчину в інфузійний шприц у поєднанні з достатнім об'ємом розчинника (натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій, або декстроза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій). Див. таблицю 6 нижче.

Таблиця 6

Приготування доз Завіцефти для дорослих і дітей в ІНФУЗІЙНОМУ МІШКУ або в ІНФУЗІЙНОМУ ШПРИЦІ

Доза Завіцефти (цефтазидим) ¹	Об'єм для набрання з відновленого флакона	Кінцевий об'єм після розведення в інфузійному мішку ²	Кінцевий об'єм в інфузійному шприці
2 г	Увесь вміст (приблизно 12 мл)	Від 50 мл до 250 мл	50 мл
1 г	6 мл	Від 25 мл до 125 мл	Від 25 мл до 50 мл
0,75 г	4,5 мл	Від 19 мл до 93 мл	Від 19 мл до 50 мл
Усі інші дози	Об'єм (мл), розрахований на основі необхідної дози:	Об'єм (мл) буде варіюватися залежно від розміру наявного інфузійного мішка і бажаної кінцевої концентрації (має бути 8-40 мг/мл цефтазидиму)	Об'єм (мл) буде варіюватися залежно від розміру наявного інфузійного шприца і бажаної кінцевої концентрації (має бути 8-40 мг/мл цефтазидиму)

¹Тільки на основі цефтазидиму.

²Розведіть до кінцевої концентрації цефтазидиму 8 мг/мл для забезпечення стабільності під час застосування до 12 годин при температурі 2-8 °С, а потім ще до 4 годин при температурі не вище 25 °С (тобто розведіть дозу 2 г цефтазидиму в 250 мл, дозу 1 г цефтазидиму в 125 мл, дозу 0,75 г цефтазидиму в 93 мл тощо). Усі інші концентрації цефтазидиму (від > 8 мг/мл до 40 мг/мл) стабільні під час застосування до 4 годин при температурі не вище 25 °С.

Приготування Завіцефти для застосування дітям віком від 3 до 12 місяців в ІНФУЗІЙНОМУ ШПРИЦІ

ПРИМІТКА. Процедура, наведена нижче, описує етапи приготування інфузійного розчину з кінцевою концентрацією цефтазидиму 20 мг/мл (достатньою для більшості сценаріїв). Можна приготувати альтернативні концентрації, але кінцевий діапазон концентрацій цефтазидиму повинен становити 8–40 мг/мл.

1. Приготуйте **відновлений розчин (167,3 мг/мл цефтазидиму)**:

- Вставте голку шприца в пробку флакона та введіть у флакон 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

- Витягніть голку й струсіть флакон до отримання прозорого розчину.

- **Після того**, як препарат розчиниться, вставте в пробку флакона голку для видалення повітря, щоб зменшити внутрішній тиск (це важливо для збереження стерильності препарату).

2. Приготуйте **кінцевий розчин** для інфузії у кінцевій концентрації **20 мг/мл** цефтазидиму:

- Додатково розведіть відновлений розчин шляхом перенесення відповідним чином розрахованого об'єму відновленого розчину в інфузійний шприц в поєднанні з достатнім об'ємом розчинника (натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій, або декстроза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій).

- Див. таблицю 7, 8 або 9 нижче для підтвердження розрахунків. Наведені значення є приблизними, оскільки може виникнути необхідність округлити їх до найближчої градуювальної позначки шприца відповідного розміру. Зверніть увагу, що таблиці НЕ включають всі можливі розрахункові дози, але можуть бути використані для оцінки приблизного об'єму для перевірки розрахунку.

Таблиця 7

Приготування Завіцефти (кінцева концентрація 20 мг/мл цефтазидиму) для дітей віком від 3 до 12 місяців з кліренсом креатиніну (CrCL) > 50 мл/хв/1,73 м²

Вік пацієнта і доза Завіцефти (мг/кг) ¹	Маса тіла (кг)	Доза (мг цефтазидиму)	Об'єм відновленого розчину, який необхідно набирати з флакона (мл)	Об'єм розріджувача, який додають для змішування (мл)
від 6 міс до 12 міс 50 мг/кг цефтазидиму	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

від 3 міс до < 6 міс 40 мг/кг цефтазидиму	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

¹Тільки на основі цефтазидиму.

Таблиця 8

Приготування Завіцефти (кінцева концентрація 20 мг/мл цефтазидиму) для дітей віком від 3 до 12 місяців з CrCL від 31 до 50 мл/хв/1,73 м²

Вік пацієнта і доза Завіцефти (мг/кг)¹	Маса тіла (кг)	Доза (мг цефтазидиму)	Об'єм відновленого розчину, який необхідно набирати з флакона (мл)	Об'єм розріджувача, який додають для змішування (мл)
від 6 міс до 12 міс 25 мг/кг цефтазидиму	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
від 3 міс до < 6 міс 20 мг/кг цефтазидиму	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

¹Тільки на основі цефтазидиму.

Таблиця 9

Приготування Завіцефти (кінцева концентрація 20 мг/мл цефтазидиму) для дітей віком від 3 до 12 місяців з CrCL від 16 до 30 мл/хв/1,73 м²

Вік пацієнта і доза Завіцефти (мг/кг)¹	Маса тіла (кг)	Доза (мг цефтазидиму)	Об'єм відновленого розчину, який необхідно набирати з флакона (мл)	Об'єм розріджувача, який додають для змішування (мл)
------------------------------------------------------------------	---------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

Від 6 міс до 12 міс 18,75 мг/кг цефтазидиму	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
Від 3 міс до < 6 міс 15 мг/кг цефтазидиму	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

¹Тільки на основі цефтазидиму.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки

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

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

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

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – позитивний результат прямого тесту

Кумбса; часто – еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія; нечасто – нейтропенія, лейкопенія, лімфоцитоз; частота невідома – агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактична реакція.

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

З боку серцево-судинної системи: частота невідома – синдром Коуніса (гострий коронарний синдром, пов'язаний з алергічною реакцією, що був виявлений в постмаркетинговий період).

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

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

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

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

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

Діти

Оцінка безпеки застосування дітям ґрунтується на даних, отриманих у двох дослідженнях, у ході яких 61 пацієнт (віком від 3 років до менше 18 років) із ускладненими внутрішньочеревними інфекціями і 67 пацієнтів із ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (віком від 3 місяців до менше 18 років) отримували Завіцефту. Загалом профіль безпеки в цих 128 дітей був схожий із таким у дорослих пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями й ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Після відновлення

Відновлений розчин слід використовувати негайно.

Після розведення

Інфузійні мішки

Якщо внутрішньовенний розчин готується з розчинниками, переліченими в розділі «Спосіб застосування» (концентрація цефтазидиму 8 мг/мл), хімічна та фізична стабільність під час застосування (від початкового проколу пробки флакона) становить до 12 годин при температурі 2–8 °С, а потім ще до 4 годин при температурі не вище 25 °С.

Якщо внутрішньовенний розчин готується з розчинниками, переліченими в розділі «Спосіб застосування» (концентрація цефтазидиму > 8 мг/мл до 40 мг/мл), хімічна та фізична стабільність під час застосування (від початкового проколу пробки флакона) становить до 4 годин при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору даний лікарський засіб слід застосовувати негайно, крім випадків, коли відновлення і розведення проводяться в контрольованих асептичних умовах, що пройшли валідацію. Якщо його не використовують негайно, то відповідальність за час і умови зберігання в процесі застосування, що не повинні перевищувати зазначені вище, покладається на споживача.

Інфузійні шприци

Хімічна та фізична стабільність під час застосування (від початкового проколу пробки флакона) становить до 6 годин при температурі не вище 25 °С.

З мікробіологічної точки зору даний лікарський засіб слід застосовувати негайно, крім випадків, коли відновлення і розведення проводяться в контрольованих асептичних умовах, що пройшли валідацію. Якщо його не використовують негайно, то відповідальність за час і умови зберігання в процесі застосування, що не повинні перевищувати 6 годин при температурі не вище 25 °С, покладається на споживача.

Несумісність.

Сумісність препарату Завіцефта з іншими лікарськими засобами не встановлено. Препарат Завіцефта не слід змішувати з розчинами, які містять інші препарати, або фізично додавати його до таких розчинів.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, крім вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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