ЛП-№(003988-(РГ-RU) от 13.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Авцефт, 2000 мг + 500 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: цефтазидим+[авибактам].

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

После восстановления 1 мл раствора содержит 167,3 мг цефтазидима (в виде пентагидрата) и 41,8 мг авибактама (в виде авибактама натрия) (см. раздел 6.6).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Авцефт применяется для лечения следующих инфекций у взрослых пациентов и детей от 3-х месяцев до 18 лет:

- 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 4.4).

Режим дозирования

Взрослые

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

Содержимое одного флакона препарата Авцефт (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится взрослым внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов (см. разделы 6.6, 4.4 и 5.1).

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции[1,2] – 5-14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит[2] – 5-10 суток[3]. Общая продолжительность терапии может быть увеличена до 14 дней для пациентов с бактериемией;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ[2] – 7-14 суток;
- бактериемия, связанная с или предположительно связанная с вышеуказанными инфекциями – продолжительность лечения должна соответствовать локализации 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 лечение.

Опыт применения комбинации цефтазидим+[авибактам] в течение более чем 14 суток очень ограничен.

[#] Рассчитано по формуле Кокрофта-Голта.

[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 Авцефт 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 5.2).

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 5.2).

В таблице 1 приведены рекомендации по коррекции дозы препарата у взрослых пациентов с оцениваемым КК[1]≤50 мл/мин (см. разделы 4.4 и 5.2).

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Авцефт у взрослых пациентов с оцениваемым КК[4] ≤50 мл/мин

Возрастная группа	Оцениваемый КК (мл/мин)[4]	Режим дозирования цефтазидим / авибактам[2,3]	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[4]		Каждые 48 часов	

Гемодиализ

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

[1] КК рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта.

[2] Рекомендации по дозированию основываются на моделировании фармакокинетики.

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

[4] Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе (см. разделы 4.9 и 5.2). В дни проведения гемодиализа препарат Авцефт следует вводить после окончания сеанса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Дети

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) >50 мл/мин/1,73 м^{2*}

Рекомендуемая доза препарата Авцефт 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 Авцефт у пациентов детского возраста с оцениваемым КК >50 мл/мин/1,73м^{2*}

Вид инфекции	Возрастная группа	Режим дозирования цефтазидим / авибактам[1]	Частота введения	Длительность инфузии	Продолжительность лечения
	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 мочевыводящих путей, включая

* Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца для пациентов детского возраста (мл/мин/1,73 м^2).
[1] Цефтазидим/авибактам представляет собой комбинированный препарат в фиксированном соотношении 4 : 1 и рекомендации по дозировке основаны только на компоненте цефтазидиме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Осложненные интраабдоминальные инфекции[1,2] ИЛИ осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит[10] ИЛИ госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ[10] ИЛИ инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии[9,10]	От 3 до 6 месяцев[3]	40 мг/кг /10 мг/кг	Каждые 8 часов	2 часа	пиелонефрит[4]: 5-14 дней Госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ: 7-14 дней Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии: продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение[5]

[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] Опыт применения комбинации цефтазидим+[авибактам] у детей в возрасте от 3 месяцев до <6 месяцев ограничен.
[4] Указанная продолжительность терапии может включать внутривенную терапию комбинацией цефтазидим+[авибактам] с последующим переходом на прием соответствующего антибактериального препарата внутрь.
[5] Опыт применения комбинации цефтазидим+[авибактам] в течение более чем 14 суток очень ограничен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В таблицах 3 и 4 приведены рекомендуемые корректировки дозы для пациентов детского возраста с оцениваемым КК[1] ≤50 мл/мин/1,73 м^2 в соответствии с различными возрастными группами (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дозировка у пациентов детского возраста ≥2 лет с КК[11] ≤50 мл/мин/1,73 м^2

Таблица 3. Рекомендуемые дозы для пациентов детского возраста с оцениваемым КК[11] ≤50 мл/мин/1,73 м^2

<table>
<tr><th>Возрастная группа</th><th>Оцениваемый КК (мл/мин/1,73 м^2)[11]</th><th>Режим дозирования цефтазидим / авибактам[2,3]</th><th>Частота введения</th><th>Длительность инфузии</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Пациенты детского возраста от 2 до 18 лет</td><td>31-50</td><td>25 мг/кг/6,25 мг/кг до максимума 1000 мг/250 мг</td><td>Каждые 8 часов</td><td rowspan="4">2 часа</td></tr>
<tr><td>16-30</td><td rowspan="3">18,75 мг/кг/4,75 мг/кг до максимума 750 мг/187,5 мг</td><td>Каждые 12 часов</td></tr>
<tr><td>6-15</td><td>Каждые 24 часа</td></tr>
<tr><td>Терминальная стадия почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе[4]</td><td>Каждые 48 часов</td></tr>
</table>

[1] КК рассчитывался по усовершенствованной формуле Шварца.

[2] Рекомендации по дозированию основываются на моделировании фармакокинетики.

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

[4] Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе (см. разделы 4.9 и 5.2). В дни проведения гемодиализа препарат Авцефт следует вводить после окончания сеанса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Режим дозирования у пациентов детского возраста младше 2 лет с оцениваемым КК[1] ≤ 50 мл/мин/1,73 м²

Таблица 4. Рекомендуемый режим дозирования у пациентов детского возраста с оцениваемым КК[15] ≤50 мл/мин/1,73 м²

Возрастная группа	Оцениваемый КК[15] (мл/мин/1,73 м²)	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	

Недостаточно данных, чтобы дать специфические рекомендации по режиму дозирования у пациентов детского возраста младше 2 лет с оцениваемым КК[15] <16 мл/мин/1,73 м².

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.

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

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Авцефт вводится путем внутривенной инфузии в течение 120 минут.

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

[1] Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цефтазидиму, авибактаму или любому другому вспомогательному веществу, перечисленному в разделе 6.1.

Гиперчувствительность к цефалоспоринам (см. раздел 4.4).

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелые кожные реакции) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции повышенной гиперчувствительности

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 Авцефт 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

Исследования клинической эффективности и безопасности цефтазидима-авибактама 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

до <18 лет, (n = 13), от ≥6 до <12 лет, (n = 17), от ≥2 до <6 лет (n = 11) и от 3 месяцев до <2 лет (n = 26).

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

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

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

Пациенты с ограниченным выбором антибактериальной терапии

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

Диарея, ассоциированная с Clostridioides 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 Авцефт или после ее окончания (см. раздел 4.8). Следует отменить терапию препаратом Авцефт и рассмотреть назначение специфического лечения инфекции *Clostridioides 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

получавших лечение цефтазидимом в дозе, не сниженной в соответствии с нарушенной функцией почек, наблюдались неврологические нарушения, включая тремор, миоклонус, бессудорожный эпилептический статус, судороги, энцефалопатию и кому (см. раздел 4.2).

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 5.1 и 4.2). 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 A и C по Ambler. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса B (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D (см. раздел 5.1).

Нечувствительные микроорганизмы

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

Влияние на результаты лабораторных исследований

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

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

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 цефтазидим-авибактам, часто отмечалась в клинических исследованиях, во время лечения у таких пациентов признаков гемолиза выявлено не было (см. раздел 4.8). Однако нельзя исключать возможность развития гемолитической анемии, связанной с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

терапией препаратом Авцефт. У пациентов с анемией, развившейся во время терапии препаратом Авцефт или после ее окончания, следует исключить гемолитическую анемию.

Содержание натрия

В каждом флаконе препарата содержится приблизительно 6,44 ммоль натрия (что примерно составляет 148 мг), что эквивалентно 7,4 % максимальной суточной дозы 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 Авцефт пациентам, которые соблюдают диету с ограничением натрия.

При приготовлении препарат Авцефт может быть разведен растворами, содержащими натрий, и следует учитывать общее количество натрия из всех источников, которое будет вводиться пациенту.

Дети

Следует применять с осторожностью у детей старше 3 месяцев.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

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 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 7 клинических исследованиях 2 и 3 фазы 2024 взрослых пациента получали лечение комбинацией цефтазидим+[авибактам]. Наиболее частыми побочными реакциями, возникающими у ≥ 5 % пациентов, получавших комбинацию цефтазидим+[авибактам], были положительный результат прямой пробы Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были легкой или умеренной интенсивности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы при применении только цефтазидима и/или выявлены в ходе 2-й и 3-й фаз клинических исследований оригинального препарата. Нежелательные реакции классифицированы в зависимости от частоты в пределах системно-органного класса: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (установить частоту возникновения по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 6.Частота нежелательных реакций в пределах системно-органного класса

Системно-органный класс	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии		Кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости)	Колит, ассоциированный с *Clostridioides difficile,* псевдомембранозный колит		
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Положительная прямая проба Кумбса	Эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения	Нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз		Агранулоцитоз, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	Парестезия		
Желудочно-кишечные нарушения		Диарея, боль в животе, тошнота, рвота	Извращение вкуса		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аланинаминотрансферзы, повышение активности аспартатаминотрансферзы, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности			Желтуха

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности лактатдегидрогеназы			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд			Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, ангионевротический отек, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Увеличение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови, острая почечная недостаточность	Тубулоинтерстициальный нефрит	
Общие нарушения и реакции в месте введения		Тромбоз в месте инфузии, 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 цефтазидим-авибактам. В целом, профиль безопасности у этих 128 пациентов детского возраста был схож с профилем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

безопасности у взрослых пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и осложненными инфекциями мочевыводящих путей.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 800 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамные антибактериальные средства; цефалоспорины третьего поколения.

Код АТХ: J01DD52

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактамной структуры. Авибактам образует ковалентную связь с ферментом, которая не подвергается гидролизу. Он ингибирует бета-лактамазы классов A и C и некоторые бета-лактамазы класса D по Ambler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), KPC и OXA-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса B (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Авибактам не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (≤S)**	**Резистентность (R>)**
Enterobacteriaceae	≤8 мг/л	>8 мг/л
Pseudomonas aeruginosa	≤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 (%*f*T > 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 (%*f*T >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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Степень связывания цефтазидима и авибактама с белками плазмы низкая, примерно 10 % и 8 %, соответственно. Объемы распределения цефтазидима и авибактама в равновесном состоянии сопоставимы, примерно 17 л и 22 л, соответственно, у здоровых взрослых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 цефтазидима-авибактама 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 перитонеальной жидкостях. Цефтазидим хорошо проникает через плаценту и выделяется в грудное молоко. Авибактам проникает в мягкие ткани в области инфекций кожи, при этом его концентрации в ткани примерно равны концентрациям свободного авибактама в плазме.

Биотрансформация

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

Элиминация

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 выводится почками в течение 24 часов. Менее 1 % цефтазидима выводится печенью, и менее 0,25 % авибактама выводится через

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе, выведение цефтазидима и авибактама снижается. У пациентов с клиренсом креатинина (КК) ≤50 мл/мин следует корректировать дозу цефтазидима-авибактама (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дети

Фармакокинетику цефтазидима и авибактама оценивали у пациентов детского возраста от 3 месяцев до <18 лет с подозреваемыми или подтвержденными инфекциями после однократного применения цефтазидима в дозе 50 мг/кг и авибактама в дозе 12,5 мг/кг для пациентов с массой тела <40 кг или цефтазидим-авибактам 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 цефтазидим-авибактам 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 цефтазидим-авибактам в дозе 2000 мг/500 мг, вводимой в течение 2 часов каждые 8 часов.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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] ≤50 мл/мин/1,73 м^2), 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.

Пол

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

Раса

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбонат

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 ºС.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2000 мг цефтазидима и 500 мг авибактама во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренный бромбутиловой или хлорбутиловой резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, с предохранительным пластиковым колпачком или без колпачка.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

[1] Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Для стационаров:

По 10, 25, 48, 100 флаконов и соответствующим количеством листков-вкладышей в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

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

Порошок необходимо разводить водой для инъекций, а полученный концентрат следует немедленно разбавлять перед использованием.

Авцефт (цефтазидим+[авибактам]) представляет собой комбинированный препарат; каждый флакон содержит 2000 мг цефтазидима (в виде пентагидрата) и 500 мг авибактама (в виде авибактама натрия) в фиксированном соотношении 4:1. Рекомендации по дозе основаны на цефтазидиме.

Приготовление и введение раствора следует проводить в стандартных асептических условиях. Дозы могут быть приготовлены в инфузионном пакете соответствующего размера или инфузионном шприце.

Перед введением лекарственные препараты для парентерального введения следует осматривать визуально на наличие твердых частиц.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

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

Общий интервал времени между началом разведения и завершением подготовки к внутривенной инфузии не должен превышать 30 минут.

<u>Инструкции по приготовлению доз для взрослых и детей в ИНФУЗИОННОМ ПАКЕТЕ или ИНФУЗИОННОМ ШПРИЦЕ:</u>

ПРИМЕЧАНИЕ. Следующая процедура описывает этапы подготовки инфузионного раствора с конечной концентрацией 8-40 мг/мл цефтазидима.

Для детей в возрасте от 3 до 12 месяцев также приведена подробная информация для приготовления концентрации 20 мг/мл (достаточной для большинства ситуаций).

1. *Приготовление восстановленного раствора (167,3 мг/мл цефтазидима):*
   а) Вставьте иглу шприца через крышку флакона и введите 10 мл стерильной воды для инъекций.
   б) Выньте иглу и встряхните флакон, чтобы получить прозрачный раствор.
   в) Вставьте иглу через крышку флакона для вывода пузырьков газа после того, как продукт растворится, чтобы сбросить внутреннее давление (это важно для сохранения стерильности продукта).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

2. *Приготовление готового раствора для инфузии (конечная концентрация должна составлять 8-40 мг/мл цефтазидима):*

   а) Инфузионный пакет: дополнительно разбавьте восстановленный раствор путем переноса соответственно рассчитанного объема восстановленного раствора в инфузионный пакет, содержащий любой из следующих компонентов: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы, 0,45 % раствор натрия хлорида и 2,5 % раствор декстрозы или раствор Рингера с лактатом.

   б) Инфузионный шприц: дополнительно разбавьте восстановленный раствор путем переноса соответственно рассчитанного объема восстановленного раствора в сочетании с достаточным объемом разбавителя (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы) в инфузионный шприц.

См. Таблицу 7 ниже.

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

Доза препарата Авцефт (по цефтазидиму)[1]	**Объем восстановленного раствора для изъятия из флакона**	**Конечный объем после разбавления в инфузионном пакете**	**Конечный объем после разбавления в инфузионном шприце**
2000 мг	Все содержимое (примерно 12 мл)	50 - 250 мл	50 мл
1000 мг	6 мл	25 - 125 мл	25 - 50 мл
750 мг	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 варьировать в зависимости от размера инфузионного пакета и предпочтительной конечной концентрации (должно быть 8-40 мг/мл цефтазидима)	Объем (мл) будет варьировать в зависимости от размера инфузионного шприца и предпочтительной конечной концентрации (должно быть 8-40 мг/мл цефтазидима)

<u>Приготовление препарата Авцефт для использования у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев в ИНФУЗИОННОМ ШПРИЦЕ:</u>

ПРИМЕЧАНИЕ. Следующая процедура описывает этапы подготовки инфузионного раствора с конечной концентрацией 20 мг/мл (достаточна для большинства ситуаций).

[1] На основании только компонента цефтазидима.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Могут быть приготовлены альтернативные концентрации, но конечный диапазон концентраций должен составлять 8-40 мг/мл цефтазидима.

1. *Приготовление восстановленного раствора (167,3 мг/мл цефтазидима):*
   а) Вставьте иглу шприца через крышку флакона и введите 10 мл стерильной воды для инъекций.
   б) Выньте иглу и встряхните флакон, чтобы получить прозрачный раствор.
   в) Вставьте иглу через крышку флакона для вывода пузырьков газа после того, как продукт растворится, чтобы сбросить внутреннее давление (это важно для сохранения стерильности продукта).
2. *Приготовление готового раствора для инфузии с конечной концентрацией цефтазидима 20 мг/мл:*
   а) Далее разбавьте восстановленный раствор путем переноса соответственно рассчитанного объема восстановленного раствора в сочетании с достаточным объемом разбавителя (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы) в инфузионный шприц.
   б) Обратитесь к таблицам 8, 9 или 10 ниже, чтобы подтвердить расчеты. Показанные значения являются приблизительными, так как может потребоваться округление до ближайшей градуировки шприца соответствующего размера.

Обратите внимание, что таблицы НЕ включают все возможные рассчитанные дозы, но могут использоваться для оценки приблизительного объема для проверки расчета.

Таблица 8. Приготовление препарата Авцефт (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с клиренсом креатинина (КК) >50 мл/мин/1,73 м^{2*}

Возраст и доза препарата Авцефт (мг/кг)[1]	**Масса тела (кг)**	**Доза (мг цефтазидима)**	**Объем восстановленного раствора для забора из флакона (мл)**	**Объем разбавителя для смешивания (мл)**
От 6 до 12 месяцев **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 до 6 месяцев	4	160	1	7,4
	5	200	1,2	8,8

[*] Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.
[1] На основании только компонента цефтазидима.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

40 мг/кг цефтазидима	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

Таблица 9. Приготовление препарата Авцефт (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с клиренсом креатинина (КК) от 31 до 50 мл/мин/1,73 м^{2*}

Возраст и доза препарата Авцефт (мг/кг)[1]	**Масса тела (кг)**	**Доза (мг цефтазидима)**	**Объем восстановленного раствора для забора из флакона (мл)**	**Объем разбавителя для смешивания (мл)**
От 6 до 12 месяцев **25 мг/кг цефтазидима**	5	125	0,75	5,5
	6	150	0,9	6,6
	7	175	1	7,4
	8	200	1,2	8,8
	9	225	1,3	9,6
	10	250	1,5	11
	11	275	1,6	12
	12	300	1,8	13
От 3 до 6 месяцев **20 мг/кг цефтазидима**	4	80	0,48	3,5
	5	100	0,6	4,4
	6	120	0,72	5,3
	7	140	0,84	6,2
	8	160	1	7,4
	9	180	1,1	8,1
	10	200	1,2	8,8

Таблица 10. Приготовление препарата Авцефт (конечная концентрация цефтазидима 20 мг/мл) у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с клиренсом креатинина (КК) от 16 до 30 мл/мин/1,73 м^{2*}

Возраст и доза препарата Авцефт (мг/кг)[21]	**Масса тела (кг)**	**Доза (мг цефтазидима)**	**Объем восстановленного раствора для забора из флакона (мл)**	**Объем разбавителя для смешивания (мл)**
От 6 до 12 месяцев **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

[*] Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

[1] На основании только компонента цефтазидима.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	12	225	1,3	9,6
От 3 до 6 месяцев **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

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата

После восстановления

Флакон с восстановленным раствором следует использовать немедленно.

После разбавления

Инфузионные пакеты

Химическая и физическая стабильность в процессе использования была продемонстрирована (с момента первоначального прокола флакона) до 24 часов при температуре 2-8 °C, с последующим хранением до 12 часов при температуре не выше 25 °C. С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если он не был использован немедленно, за время и условия хранения до момента использования отвечает пользователь, сроки хранения обычно не должны превышать 24 часа при температуре 2-8 °C, если только восстановление/разбавление происходило в контролируемых и соответствующих необходимым требованиям асептических условиях.

Инфузионные шприцы

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

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 °C.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25954
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Телефон: +7 (499) 503-01-92

Адрес эл. почты: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92, +7 (980) 194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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