# Зефтера

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий*** в виде компактной, разломанной или порошкообразной массы белого или от желтоватого до слегка коричневатого цвета.

| | **1 фл.** |
|---|---|
| цефтобипрола медокарил натрия | 666.6 мг, |
| что соответствует содержанию цефтобипрола | 500 мг |

*Вспомогательные вещества:* лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, азот (инертный газ при лиофилизации).

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (1) - пачки картонные.
Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (10) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Антибиотик группы цефалоспоринов. Цефтобипрола медокарил является водорастворимым пролекарством цефтобипрола, цефалоспорина, обладающего бактерицидной активностью в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая резистентные к метициллину виды Staphylococcus, резистентные к пенициллину Streptococcus pneumoniae, а также чувствительные к ампициллину Enterococcus faecalis. Цефтобипрол активен также в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая многие штаммы семейства Enterobacter spp. и Pseudomonas aeruginosa.

Цефтобипрол прочно связывается со многими важными пенициллин-связывающими белками (PBP) как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Цефтобипрол обладает ярко выраженной бактерицидной активностью в отношении Staphylococcus spp., резистентных к метициллину, благодаря прочному связыванию с PBP2a стафилококков, включая метициллин-резистентные Staphylococcus aureus.

Цефтобипрол *активен в отношении* большинства изолятов следующих микроорганизмов как in vitro, так и при внутрибольничных инфекциях: *грамположительные аэробы* - Enterococcus faecalis (изоляты, чувствительные и резистентные к ванкомицину), Staphylococcus aureus (изоляты, чувствительные и резистентные к метициллину), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, коагулазо-негативные штаммы Staphylococcus spp. (изоляты, чувствительные и резистентные к метициллину, включая Staphylococcus haemolyticus , Staphylococcus hominis , Staphylococcus lugdunensis и Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus pneumoniae (изоляты, чувствительные к пенициллину, умеренно резистентные к пенициллину и резистентные к пенициллину), Streptococcus группы viridans; *грамотрицательные аэробы* **-** Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter spp. (включая Citrobacter freundii, Citrobacter koseri), Enterobacter aerogenes, Klebsiella oxytoca, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria spp., Providencia spp., Serratia marcescens.

Цефтобипрол устойчив к гидролизу пенициллиназами Staphylococcus aureus, а также к гидролизу многими β-лактамазами класса С и класса А, продуцируемыми грамотрицательными бактериями. Как и большинство цефалоспоринов, цефтобипрол гидролизуется бета-лактамазами расширенного спектра, карбапенемазами и металло-бета-лактамазами. In vitro не наблюдалась селекция высокоуровневой резистентности у стафилококков, стрептококков и Haemophilus influenzae .

Резистентность к цефтобипролу, вызванная спонтанной мутацией in vitro, наблюдается редко. Описана перекрестная резистентность между цефтобипролом и некоторыми другими цефалоспоринами последних поколений. Вместе с тем, некоторые микроорганизмы, резистентные к другим цефалоспоринам, могут быть чувствительны к цефтобипролу.

***Фармакокинетика***

Средние фармакокинетические параметры цефтобипрола у взрослых после введения в однократной дозе 500 мг в виде инфузии в течение 60 мин и введения в многократных дозах по 500 мг в виде инфузий в течение 120 мин каждые 8 ч, приведены в табл. 1. Фармакокинетические характеристики сходны после введения одной дозы и после введения многократных доз.

Таблица 1. Средние (стандартное отклонение) фармакокинетические параметры цефтобипрола у взрослых

| **Параметры** | **Одна доза 500 мг в виде инфузии в течение 60 мин** | **Многократные дозы 500 мг в виде инфузий 120 мин каждые 8 ч** |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (мкг/мл) | 34.2 (6.05) | 33.0 (4.83) |
| AUC (мкг × ч/мл) | 116 (20.2) | 102 (11.9) |
| $T_{1/2}$ (ч) | 2.85 (0.55) | 3.3 (0.3) |
| клиренс (л/ч) | 4.46 (0.84) | 4.98 (0.58) |

$C_{max}$ и AUC цефтобипрола увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз 125 мг - 1 г. $C_{ss}$ концентрации достигаются в первый день лечения; у людей с нормальной функцией почек введение цефтобипрола каждые 8 ч и каждые 12 ч не вызывают его аккумуляции.

*Распределение*

Связывание цефтобипрола с белками плазмы составляет 16% и не зависит от его концентрации. $V_d$ в равновесном состоянии составляет 18 л и приближается к объему внеклеточной жидкости у человека.

*Метаболизм*

Биотрансформация из цефтобипрола медокарила, который является пролекарством, в активное вещество цефтобипрол происходит быстро и катализируется эстеразами плазмы. Концентрации пролекарства ничтожно малы, и его удается обнаружить в плазме и моче только во время инфузии.

Цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму до нециклического метаболита, который микробиологически неактивен. Концентрация этого метаболита ниже концентрации самого цефтобипрола и составляет около 4 % от последней.

*Выведение*

Цефтобипрол выводится преимущественно в неизмененном виде посредством почечной экскреции. $T_{1/2}$ составляет около 3 ч. Главным механизмом почечной экскреции является клубочковая фильтрация, небольшая часть дозы подвергается канальцевой реабсорбции. В доклинических исследованиях пробенецид не влиял на фармакокинетику цефтобипрола, что указывает на отсутствие активной канальцевой секреции последнего. После введения одной дозы примерно 89% обнаруживается в моче в виде активного цефтобипрола (83%), метаболита с открытым кольцом (5%) и цефтобипрола медокарила (<1%).

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Фармакокинетика цефтобипрола сходна у здоровых добровольцев и у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 50-80 мл/мин). По сравнению с AUC у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек, AUC цефтобипрола была в 2.5 и 3.3 раза больше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК от 30 мл/мин до ≤50 мл/мин) и тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени рекомендуется снижать дозу цефтобипрола. AUC цефтобипрола и его микробиологически неактивного метаболита со структурой открытого кольца возрастает у пациентов, которым необходим гемодиализ, по сравнению с AUC у здоровых добровольцев.

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика цефтобипрола не изучена. Цефтобипрол подвергается минимальному печеночному метаболизму и экскретируется в основном почками в неизмененном виде, поэтому нет оснований считать, что клиренс цефтобипрола у пациентов с печеночной недостаточностью будет снижен.

Популяционные исследования фармакокинетики цефтобипрола не выявили независимого влияния возраста на его фармакокинетические параметры. У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек дозу этого препарата снижать не требуется.

Значения системных фармакокинетических параметров цефтобипрола у женщин были выше, чем у мужчин ($C_{max}$ на 21 % и AUC на 15 %); вместе с тем % t>МИК (где t - время, в течение которого концентрация препарата превышает величину МИК) был сходным у мужчин и женщин. Следовательно, нет необходимости корректировать дозу препарата Зефтера в зависимости от пола пациента.

Популяционные исследования фармакокинетики (включавшие европеоидов и небольшое число негроидов и представителей других рас) не выявили влияния расовой принадлежности на фармакокинетические параметры цефтобипрола. Не требуется коррекция дозы препарата в зависимости от расовой принадлежности пациента.

## Показания к применению:

— лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

## Относится к болезням:

- Инфекции
- Остеомиелит

## Противопоказания:

— указания в анамнезе на аллергические реакции на бета-лактамные антибиотики;

— возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим цефалоспоринам.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин), эпилепсией, при судорожных припадках (в анамнезе), псевдомембранозном колите (в анамнезе).

## Способ применения и дозы:

При *инфекциях, которые предположительно или доказанно вызваны грамотрицательными бактериями, грамположительными и грамотрицательными бактериями при инфицированной диабетической стопе без сопутствующего остеомиелита,* рекомендуемая доза препарата Зефтера составляет 500 мг каждые 8 ч в виде 120-минутных в/в инфузий.

При *инфекциях, которые предположительно или доказанно вызваны грамположительными бактериями,* доза препарата составляет 500 мг каждые 12 ч в виде 60-минутных в/в инфузий. Этот режим дозирования (с 12-часовыми интервалами) не изучали у пациентов с инфицированной диабетической стопой.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с незначительными нарушениями функции почек (КК 50-80 мл/мин)** коррекция дозы не требуется. При **почечной недостаточности средней тяжести (КК от 30 мл/мин до <50 мл/мин)** доза препарата Зефтера составляет 500 мг каждые 12 ч в виде 120-минутных в/в инфузий. При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** доза препарата составляет 250 мг каждые 12 ч в виде 120-минутных в/в инфузий. В связи с ограниченными клиническими данными и предполагаемым увеличением концентрации цефтобипрола и его метаболитов препарат Зефтера следует назначать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Цефтобипрол выводится при гемодиализе, однако в настоящее время недостаточно информации для изменения режима дозирования у пациентов, находящихся на диализе. Таким образом, препарат Зефтера не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на любом виде гемодиализа.

В настоящее время нет опыта применения цефтобипрола у **пациентов с печеночной недостаточностью**. Однако учитывая, что цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму в печени и элиминируется преимущественно почками, можно считать, что у пациентов с печеночной недостаточностью дозу цефтобипрола снижать не требуется.

**Правила приготовления инфузионного раствора**

Лиофилизированный порошок следует растворить в 10 мл воды для инъекций или 5% растворе глюкозы для инъекций. Содержимое флакона следует энергично встряхивать. Полное растворение порошка занимает до 10 мин. Перед разведением в инфузионном растворе необходимо дать осесть образовавшейся пене.

При разведении 10 мл приготовленного раствора следует извлечь из флакона и ввести в соответствующую емкость (например, мешки из поливинилхлорида или полиэтилена, стеклянные бутыли), содержащие 250 мл 0.9% раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы или раствора лактата Рингера для инфузий. Емкость с инфузионным раствором следует осторожно переворачивать вверх-вниз 5-10 раз для получения однородного раствора цефтобипрола. Во избежание образования пены нельзя энергично встряхивать раствор.

Для **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени** 5 мл готового раствора цефтобипрола разводят в 125 мл 0.9% раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы или раствора лактата Рингера для инфузий.

Перед введением инфузионный раствор визуально проверяют на отсутствие механических включений и при обнаружении последних раствор отбраковывают.

## Побочное действие:

Нежелательные эффекты, возникавшие с частотой ≥1 % у пациентов, которые получали 500 мг цефтобипрола каждые 8-12 ч в виде 60-минутных или 120-минутных инфузий, перечислены в таблице 2.

Отмена цефтобипрола требовалась при развитии следующих нежелательных эффектов: кожная сыпь (0.6%), тошнота (0.5 %), рвота (0.4 %), реакции повышенной чувствительности (0.3%), гипонатриемия (0.3%).

Таблица 2. Частота (%) нежелательных эффектов, наблюдавшихся в двух клинических испытаниях фазы 3 с частотой ≥1%

| **Системы органов** | **Зефтера по 500 мг каждые 12 ч или 8 ч (n=932)** | **Препараты сравнения (n=661) (ванкомицин и ванкомицин+цефтазидим в исследованиях, которые включали пациентов с инфекциями, вызванными как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями)** |
|---|---|---|
| *Инфекции и инвазии* | | |
| грибковые инфекции вульвы и влагалища, полости рта и кожи | 2 | 2 |
| *Аллергические реакции* | | |
| крапивница, зудящая сыпь, лекарственная гиперчувствительность | 1 | 3 |
| *Со стороны обмена веществ* | | |
| гипонатриемия | 1 | 0 |
| *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы* | | |
| головная боль | 7 | 6 |
| головокружение | 3 | 2 |
| извращение вкуса | 6 | 1 |
| *Со стороны пищеварительной системы* | | |
| тошнота | 12 | 7 |
| диарея | 7 | 5 |
| рвота | 7 | 4 |
| диспепсия | 2 | 1 |
| повышение активности печеночных ферментов (в т.ч. АЛТ и АСТ) | 3 | 3 |
| *Дерматологические реакции* | | |
| сыпь (включает макулезную, папулезную, макуло-папулезную и генерализованную) | 4 | 3 |
| зуд | 3 | 8 |
| *Местные реакции* | | |
| кожные реакции в месте инфузии | 8 | 6 |

В большинстве случаев тошнота была легкой, проходила самостоятельно, отмена препарата не требовалась. Тошнота реже наблюдалась у пациентов, получавших препарат в виде 120-минутных инфузий (10%), чем в случаях 60-минутных инфузий (14%).

Частота возникновения судорожных припадков, анафилаксии и псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile, при применении цефтобипрола, составила менее 1%.

## Передозировка:

В настоящее время нет информации о передозировке цефтобипрола у человека. Максимальная доза, которая была введена в фазе 1 клинических исследований, составила 3 г/сут (1 г каждые 8 ч).

*Лечение:* при передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторированием основных физиологических показателей. Уменьшить концентрацию цефтобипрола в плазме крови можно с помощью гемодиализа.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований применения препарата Зефтера при беременности не проводилось.

Доклинические исследования показали, что цефтобипрол не обладает тератогенной активностью и не влияет на оссификацию, массу тела плода и внутриутробное развитие. Результаты исследования влияния лекарственных средств на репродуктивную функцию животных не всегда могут быть экстраполированы на соответствующую функцию человека, поэтому препарат Зефтера можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли цефтобипрол с грудным молоком у человека. Исследования на животных показали, что цефтобипрол выделяется с грудным молоком. Учитывая это, при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования взаимодействия цефтобипрола с другими препаратами не проводились. Цефтобипрол обладает минимальной способностью к взаимодействию с другими лекарственными средствами

Показано, что цефтобипрол обладает минимальной способностью ингибировать изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, а также отсутствие способности индуцировать эти изоферменты. Благодаря этому и вследствие того, что распределение цефтобипрола ограничено внеклеточной жидкостью, он обладает низкой способностью влиять на CYP450-опосредованный метаболический клиренс одновременно вводимых препаратов. Способность других препаратов взаимодействовать с цефтобипролом также минимальна, поскольку метаболизму подвергается лишь небольшая часть его дозы. Таким образом, нет оснований ожидать возникновения клинически значимого лекарственного взаимодействия цефтобипрола.

Цефтобипрол не секретируется почечными канальцами, и реабсорбируется лишь незначительная часть его дозы, и поэтому вероятность лекарственного взаимодействия на уровне почек крайне мала.

Не выявлено влияния на фармакокинетику цефтобипрола следующих одновременно применяемых препаратов: фентанил, лидокаин, парацетамол, диклофенак, ацетилсалициловая кислота, гепарин, дифенгидрамин, пропофол, гидроморфона гидрохлорид, метадон, гидрокодона битартрат, метамизол натрий и фуросемид.

*Фармацевтическое взаимодействие*

Совместимость цефтобипрола с другими препаратами не изучена. Цефтобипрол не следует смешивать с другими препаратами или добавлять к растворам, содержащим другие лекарственные средства.

## Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов, получавших бета-лактамные антибиотики, описаны серьезные, иногда с летальным исходом, анафилактические реакции. Эти реакции чаще возникают у пациентов с аллергией на большое число аллергенов. Перед началом лечения препаратом Зефтера следует тщательно собрать анамнез и установить наличие реакций повышенной чувствительности на другие цефалоспорины, пенициллины или иные аллергены. В случае возникновения аллергической реакции на цефтобипрол его необходимо сразу же отменить. При развитии тяжелых острых реакций повышенной чувствительности (анафилаксия) требуется проведение неотложной терапии.

Необходимо провести бактериологическое исследование с целью выделения и идентификации возбудителей инфекций и определения их чувствительности к цефтобипролу. При отсутствии таких данных следует проводить эмпирическую терапию, руководствуясь местными эпидемиологическими данными и информацией о местной структуре чувствительности микроорганизмов.

У пациентов, получающих антибактериальные средства, включая цефтобипрол, может возникнуть псевдомембранозный колит разной степени тяжести. В связи с этим, следует помнить о возможности развития псевдомембранозного колита у пациентов, у которых на фоне лечения цефтобипролом возникает диарея.

Длительное применение цефтобипрола, как и других антибиотиков, может вызвать чрезмерное размножение нечувствительных микроорганизмов, включая грибы, и поэтому необходимо периодически оценивать состояние пациента. При возникновении суперинфекции во время лечения цефтобипролом необходимо принять соответствующие меры.

При применении цефтобипрола, как и других бета-лактамов, возможно развитие судорожных припадков. Возникновение припадков, связанных с применением цефтобипрола, чаще всего наблюдаются у пациентов с уже имеющимися заболеваниями ЦНС. Поэтому рекомендуется при лечении таких пациентов требуется осторожность.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Не было проведено ни одного исследования влияния Зефтеры на способность к вождению автотранспорта и работе с механизмами. При приеме препарата Зефтера возможно развитие головокружения, что влияет на способность к вождению автотранспорта и работе, требующей высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому не рекомендуется применять препарат во время вождения автотранспорта и других потенциально опасных видах деятельности.

***При нарушениях функции почек***

У пациентов с **незначительными нарушениями функции почек (КК 50-80 мл/мин)** коррекция дозы не требуется. При **почечной недостаточности средней тяжести (КК от 30 мл/мин до <50 мл/мин)** доза препарата Зефтера составляет 500 мг каждые 12 ч в виде 120-минутных в/в инфузий. При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** доза препарата составляет 250 мг каждые 12 ч в виде 120-минутных в/в инфузий. В связи с ограниченными клиническими данными и предполагаемым увеличением концентрации цефтобипрола и его метаболитов препарат Зефтера следует назначать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

***При нарушениях функции печени***

В настоящее время нет опыта применения цефтобипрола у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако учитывая, что цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму в печени и элиминируется преимущественно почками, можно считать, что у пациентов с печеночной недостаточностью дозу цефтобипрола снижать не требуется.

***Применение в детском возрасте***

Противопоказание: возраст до 18 лет.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, в защищенном от света месте в оригинальной упаковке при температуре от 2° до 8°С.

*Хранение приготовленного раствора и инфузионного раствора*

Приготовленный раствор можно хранить в течение 1 ч при температуре 25°С и в течение 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

Растворение, разведение и инфузию необходимо осуществлять в течение времени, указанного ниже в таблице 3.

Таблица 3.

| **Растворитель (для приготовления раствора для инфузии)** | **Инфузионный раствор, температура хранения 25°С** | | **Инфузионный раствор, температура хранения от 2° до 8°С (холодильник)** |
|---|---|---|---|
| | Хранение в защищенном от света месте | Хранение на свету | Хранение в защищенном от света месте |
| 0.9% раствор натрия хлорида | 24 ч | 8 ч | 96 ч |
| 5% раствор декстрозы | 12 ч | 8 ч | 96 ч |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Раствор Рингера | 24 ч | 8 ч | Не держать в холодильнике |

Приготовленный раствор и инфузионный раствор нельзя замораживать и нельзя выставлять на открытые солнечные лучи.

После извлечения из холодильника инфузионным растворам следует дать нагреться до комнатной температуры и только после этого делать инфузию. В процессе применения инфузионный раствор не должен быть защищен от света. Приготовление инфузионного раствора следует проводить в соответствии с инструкциями по приготовлению раствора и обращению с ним.

## Срок годности:

2 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Zeftera