

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зевтера, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтобипрол медокарил

Каждый флакон содержит 666,6 мг цефтобипрола медокарила натрия, что эквивалентно 500 мг цефтобипрола.

В 1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержится 66,7 мг цефтобипрола медокарила натрия, что эквивалентно 50 мг цефтобипрола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизат от белого или от желтоватого до слегка коричневатого цвета в виде пористой массы или ее частей, или порошка.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Зевтера показан к применению у взрослых для лечения инфекций, вызванных чувствительными к цефтобипролу медокарилу микроорганизмами:

- Нозокомиальная (внутрибольничная) пневмония, за исключением нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с ИВЛ.
- Внебольничная пневмония.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Зевтера составляет 500 мг, вводимых в виде 2-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов. Для лечения внебольничной пневмонии следует рассмотреть прием соответствующего перорального антибиотика после завершения, по крайней мере, 3 дней лечения цефтобипролом медокарилом в виде внутривенных инфузий, в зависимости от клинического ответа пациента.

##### Особые группы пациентов

###### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется, за исключением случаев почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести (см. раздел 5.2).

###### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] от 50 до 80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до <50 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Зевтера составляет 500 мг, вводимая каждые 12 часов в виде 2-часовой внутривенной инфузии. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата Зевтера составляет 250 мг, вводимая каждые 12 часов в виде 2-часовой внутривенной инфузии. В связи с

ограниченными клиническими данными и ожидаемым повышенным воздействием цефтобипрола медокарила и его метаболита, препарат Зевтера следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел 5.2).

Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая диализа

Цефтобипрол медокарил натрия выводится при гемодиализе. Рекомендуемая доза для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся или не находящихся на гемодиализе, составляет 250 мг один раз в 24 часа.

Пациенты с клиренсом креатинина >150 мл/мин

В начале лечения врач должен оценить функцию почек пациента на основе клиренса креатинина, выраженного в мл/мин.

У пациентов с повышенным клиренсом креатинина (>150 мл/мин), на основании фармакокинетических/фармакодинамических данных, рекомендуется увеличение продолжительности инфузии до 4 ч (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Клинический опыт применения цефтобипрола медокарила у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует. Однако, поскольку цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму в печени и выводится преимущественно почками, коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Зевтера у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат вводится внутривенно инфузионно в течение 2 часов.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

При смешивании с кальцийсодержащими растворами в той же инфузионной системе может наблюдаться преципитация. Поэтому препарат Зевтера и кальцийсодержащие растворы, за исключением раствора Рингера лактата, не должны смешиваться или вводиться одновременно в одной и той же инфузионной системе (см. разделы 4.4, 6.2).

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к цефтобипролу медокарилу, антибиотикам группы цефалоспоринов или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилактические реакции) к другим бета-лактамам антибиотикам (например, пенициллинам или карбапенемам) в анамнезе.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при использовании**

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении других бета-лактамных антибиотиков, имеются сообщения о серьезных и иногда смертельных реакциях гиперчувствительности (анафилактических реакциях). В случае тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата Зевтера следует немедленно прекратить и предпринять экстренные противошоковые мероприятия.

Перед началом лечения следует установить, есть ли у пациента в анамнезе тяжелые реакции гиперчувствительные к цефтобипролу медокарилу, к другим цефалоспорином

или к любым другим бета-лактамам антибиотикам. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Зевтера у пациентов с нетяжелой гиперчувствительностью к другим бета-лактамам препаратам в анамнезе.

#### Дозирование выше рекомендуемого диапазона доз

Клинический опыт применения доз препарата Зевтера выше рекомендуемых 500 мг, вводимых каждые восемь часов, отсутствует.

#### Пациенты с судорожными расстройствами в анамнезе

Имеются сообщения о развитии судорог у пациентов при применении препарата Зевтера. Судороги во время лечения препаратом Зевтера чаще всего возникали у пациентов с нарушениями со стороны ЦНС/судорожными расстройствами в анамнезе. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

#### *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея

При применении препарата Зевтера поступали сообщения об антибиотик-ассоциированном колите и псевдомембранозном колите, тяжесть которых может варьироваться от легкой до опасной для жизни. Этот диагноз следует рассматривать у пациентов с диареей во время или после введения препарата Зевтера (см. раздел 4.8). Следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом Зевтера и назначении специфического лечения инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

#### Суперинфекция нечувствительными возбудителями

Использование препарата Зевтера может привести к чрезмерному разрастанию устойчивых микроорганизмов, включая грибки. Если признаки суперинфекции возникают во время терапии, необходимо предпринять соответствующие меры.

#### Почечная токсичность у животных

У животных обратимая почечная токсичность наблюдалась при применении высоких доз препарата Зевтера и была связана с преципитацией лекарственного препарата в дистальных канальцах почек (см. раздел 5.3). Хотя клиническая значимость этого явления неизвестна, рекомендуется корректировать гиповолемию для поддержания нормальной функции почек у пациентов, получающих препарат Зевтера.

#### Преципитация с кальцийсодержащими растворами

Преципитация может происходить, когда препарат Зевтера смешивается с кальцийсодержащими растворами в той же инфузионной системе. Поэтому препарат Зевтера и кальцийсодержащие растворы, за исключением раствора Рингера лактата, не должны смешиваться или вводиться одновременно в одной и той же инфузионной системе (см. раздел 6.2).

#### Ограничения клинических данных

Отсутствует опыт применения цефтобипрола при лечении нозокомиальной пневмонии (за исключением нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с ИВЛ) и внебольничной пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов, пациентов с нейтропенией, пациентов с ослабленным иммунитетом, пациентов с миелосупрессией. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

#### Пациенты с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с ИВЛ

Не было установлено, что препарат Зевтера эффективен при лечении пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с ИВЛ. Препарат Зевтера не следует применять у пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (см. раздел 5.1).

На основании апостериорного анализа, показывающего тенденцию в пользу цефтобипрола, рекомендуется применять препарат Зевтера с осторожностью у пациентов с нозокомиальной пневмонией, которым впоследствии потребовалась искусственная вентиляция легких.

#### Клиническая эффективность в отношении специфических возбудителей

##### *Чувствительность у Enterobacteriaceae*

Цефтобипрол, как и другие цефалоспорины, инактивируется бета-лактамазами, которые могут продуцировать штаммы *Enterobacteriaceae*, включая многие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), сериновые карбапенемазы, металло-бета-лактамазы класса В (среди прочих). Поэтому, при выборе препарата Зевтера, следует учитывать информацию о распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов *Enterobacteriaceae*.

#### Влияние на серологические исследования

##### *Сероконверсия прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса) и потенциальный риск гемолитической анемии*

При применении цефалоспоринов может наблюдаться положительный прямой антиглобулиновый тест. В клинических исследованиях препарата Зевтера не были обнаружены доказательства развития гемолитической анемии. Однако нельзя исключать возможность того, что при применении препарата Зевтера может возникнуть гемолитическая анемия. Пациенты, у которых развилась анемия во время или после лечения препаратом Зевтера, должны быть тщательно обследованы.

##### *Потенциальное влияние на измерение уровня креатинина сыворотки крови*

Неизвестно, влияет ли цефтобипрол, как некоторые другие цефалоспорины, на тест с пикриновой кислотой в щелочной среде для измерения уровня креатинина (реакция Яффе), что может привести к ошибочно высоким результатам измерения креатинина. Во время лечения препаратом Зевтера рекомендуется использовать ферментативный метод измерения уровня креатинина сыворотки крови.

##### *Потенциальное влияние на измерение уровня глюкозы в моче*

Во время лечения препаратом Зевтера рекомендуется использовать ферментативный метод выявления глюкозурии, из-за потенциального влияния на результаты тестов с использованием техники восстановления меди.

#### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит примерно 1,3 ммоль (29 мг) натрия на дозу 500 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Были проведены исследования *in vitro* для изучения потенциальных взаимодействий на уровне ферментов группы цитохрома P450. Поскольку концентрации цефтобипрола, использованные в этих исследованиях, были ограничены растворимостью, возможное взаимодействие препаратов на уровне ферментов группы цитохрома P450 не исключается.

Исследования *in vitro* показали, что цефтобипрол ингибирует белки-переносчики OATP1B1 и OATP1B3 при концентрациях полумаксимального ингибирования IC<sub>50</sub>

67,6  $\mu\text{M}$  и 44,1  $\mu\text{M}$  соответственно. Препарат Зевтера может повышать концентрации препаратов, выводимых переносчиками OATP1B1 и OATP1B3, таких как статины (питавастин, правастатин, розувастатин), глибурид и бозентан.

Исследования клинического взаимодействия не проводились. Рекомендуются соблюдать осторожность при введении препарата Зевтера вместе с препаратами с узким терапевтическим индексом.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования применения препарата Зевтера у беременных женщин не проводились. Исследования репродуктивной токсичности на животных не показали наличия прямого или непрямого неблагоприятного влияния в отношении беременности, эмбрионального/внутриутробного развития, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3).

Поскольку данные об исходах беременностей пациенток, подвергшихся воздействию препарата, отсутствуют, препарат Зевтера не следует использовать во время беременности, если это не является жизненно необходимым.

##### Лактация

Исследования на животных показали выведение цефтобипрола и его метаболитов с молоком в низких концентрациях. Неизвестно, выделяется ли цефтобипрол с грудным молоком у женщин, и нельзя исключать риск диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек у ребенка на грудном вскармливании. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Зевтера, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

##### Фертильность

Влияние цефтобипрола мефлокарила на фертильность у людей не изучалось. Исследования на животных с цефтобипролом мефлокарилом не указывают на негативное влияние на фертильность.

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

**Исследования по оценке данного влияния не проводились. Однако способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может быть нарушена, если пациент испытывает головокружение. Головокружение является частой нежелательной реакцией при применении препарата Зевтера, поэтому управлять транспортными средствами и работать с опасными механизмами в период лечения не рекомендуется.**

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях препарата Зевтера участвовали 1668 пациентов, из которых 1239 пациентов (696 субъектов с внебольничной пневмонией и внутрибольничной пневмонией и 543 субъекта с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей), которые получали 500 мг три раза в день, 389 субъектов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, которые получали 500 мг два раза в день, и 40 субъектов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, которые получали 750 мг два раза в день.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, встречающимися у  $\geq 3$  % пациентов, получавших препарат Зевтера, были тошнота, рвота, диарея, реакции в месте инфузии, реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, зудящую сыпь и лекарственную гиперчувствительность) и дисгевзия.

Менее частые, но более серьезные нежелательные реакции включают тромбоцитопению, агранулоцитоз, анафилаксию, *Clostridium difficile*-ассоциированный колит, судороги, возбуждение (включая беспокойство, панические атаки и ночные кошмары) и почечную недостаточность.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота: нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто: грибковые инфекции (включая грибковые инфекции вульвы и влагалища, кожи и слизистой оболочки ротовой полости) Нечасто: <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто: эозинофилия, лейкопения, анемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения Частота неизвестна: агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто: реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, зудящую сыпь и лекарственную гиперчувствительность) Нечасто: анафилактические реакции
Психические нарушения	Нечасто: бессонница, возбуждение (включая беспокойство, панические атаки и ночные кошмары)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: дисгевзия, головная боль, головокружение, сонливость. Нечасто: судороги (включая приступы эпилепсии, генерализованные тонико-клонические судороги, миоклонус, судорогоподобные явления и эпилептический статус)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто: одышка, боль в горле, астма
Желудочно-кишечные нарушения	Часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: повышение активности «печеночных» ферментов, включая АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочную фосфатазу
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: сыпь (включая макулярную, папулезную, макулопапулезную и генерализованную сыпь), зуд

Системно-органный класс	Частота: нежелательная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто: мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: почечная недостаточность (включая нежелательные взаимодействия с нефротоксичными лекарственными препаратами)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто: реакции в месте инфузии Нечасто: периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто: гипонатриемия Нечасто: гипокалиемия, повышение уровней триглицеридов, креатинина, глюкозы в крови Частота неизвестна: положительный результат прямого теста Кумбса (см. раздел 4.4)

#### Сообщение 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*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### **4.9. Передозировка**

Передозировка при применении у людей не описана. Самая высокая общая суточная доза, введенная в клинических исследованиях фазы 1, составляла 3 г (1 г каждые 8 часов). При передозировке показано симптоматическое лечение. Концентрация цефтобипрола в крови может быть снижена путем гемодиализа.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; другие цефалоспорины и пенымы.  
Код АТХ: J01DI01

#### Механизм действия

Цефтобипрол проявляет бактерицидную активность путем связывания с важными пенициллин-связывающими белками (РВР) у чувствительных бактерий. У грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), цефтобипрол связывается с РВР2а. Цефтобипрол продемонстрировал активность *in vitro* в отношении штаммов с дивергентным гомологом *mecA* (*mecC* или *mecALGA251*). Цефтобипрол также связывается с белком РВР2b у *Streptococcus pneumoniae* (с промежуточной чувствительностью к

пенициллину), белком PBP2x у *S.pneumoniae* (устойчивый к пенициллину) и с белком PBP5 у *Enterococcus faecalis*.

#### Механизмы устойчивости возбудителей

Цефтобипрол неактивен против штаммов *Enterobacteriaceae*, которые экспрессируют β-лактамазы класса Ambler A, в особенности TEM, SHV и CTX-M типы β-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), карбапенемазы типа KPC, β-лактамазы класса Ambler B и класса Ambler D, в особенности вариантов ESBL, и карбапенемазы OXA-48. Цефтобипрол также неактивен в отношении штаммов, которые имеют высокий уровень экспрессии β-лактамаз класса Ambler C.

Цефтобипрол неактивен против штаммов *P. aeruginosa*, которые экспрессируют ферменты, принадлежащие к классу Ambler A (например, PSE-1), классу Ambler B (например, IMP-1, VIM-1, VIM-2) и классу Ambler D (например, OXA-10). Он также неактивен в отношении штаммов, имеющих приобретенные мутации в регуляторных генах, приводящие к сниженным уровням экспрессии хромосомных β-лактамаз класса Ambler C или повышенной экспрессии эффлюксного насоса Mex XY.

Цефтобипрол неактивен против штаммов *Acinetobacter* spp., которые экспрессируют ферменты, принадлежащие к классу Ambler A (например, VEB-1), классу Ambler B (например, IMP-1, IMP-4), классу Ambler D (например, OXA-25, OXA-26), или которые имеют сниженные уровни экспрессии хромосомных β-лактамаз класса Ambler C.

#### Определение чувствительности возбудителей

Минимальные ингибирующие концентрации (MIC), установленные Европейским комитетом по тестированию чувствительности возбудителей (EUCAST)

Возбудитель	Критические значения MIC (мг/л)	
	Чувствительный (≤ S)	устойчивый (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (включая MRSA)	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	0.5
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.25	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Недостаточно данных <sup>a</sup>	Недостаточно данных <sup>a</sup>
Неспецифические критические значения MIC <sup>b</sup>	4	4

a Недостаточно данных.  
b На основе целевого показателя PK/PD для грамотрицательных микроорганизмов.

Как и в случае с другими бета-лактамами противомикробными средствами, было показано, что процентное время выше минимальной ингибирующей концентрации (MIC) возбудителя в течение интервала дозирования (%T > MIC) является параметром, который наилучшим образом коррелирует с эффективностью цефтобипрола.

#### Клиническая эффективность в отношении специфических возбудителей

Эффективность была продемонстрирована в клинических исследованиях в отношении следующих возбудителей у пациентов с нозокомиальной пневмонией (исключая нозокомиальную пневмонию, ассоциированную с ИВЛ) и внебольничной пневмонией, которые были чувствительны к цефтобипролу *in vitro*:

*Staphylococcus aureus* (включая MRSA)

*Streptococcus pneumoniae* (включая MDRSP)

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

Антибактериальная активность в отношении других значимых возбудителей

Клиническая эффективность не установлена в отношении следующих возбудителей, хотя исследования *in vitro* показывают, что они часто проявляют чувствительность к цефтобипролу при отсутствии приобретенного механизма резистентности:

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter spp.*

*Enterobacter spp.*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas spp.*

*Serratia spp.*

Данные *in vitro* указывают на то, что следующие виды устойчивы к цефтобипролу:

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*

Комплекс *Burkholderia cepacia*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycobacteria*

*Nocardia spp.*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Данные клинических исследований

Нозокомиальная пневмония

Препарат Зевтера продемонстрировал эффективность в хорошо контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3 у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Не меньшая эффективность между Зевтера и группой компаратора не была продемонстрирована у пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (т.е. у пациентов, у которых развилась пневмония >48 часов после начала искусственной вентиляции легких). В группе пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с ИВЛ, показатели клинического излечения у пациентов, получавших препарат Зевтера, составили 37,7 % в группе Зевтера (20 из 53 пациентов) по сравнению с 55,9 % в группе цефтазидима плюс линезолида (33 из 59 пациентов), см. также разделы 4.1 и 4.4.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Концентрации в плазме крови

Средние фармакокинетические параметры препарата Зевтера у взрослых для однократной дозы 500 мг, вводимой в виде 2-часовой инфузии, и многократных доз 500 мг, вводимых каждые 8 часов в виде 2-часовых инфузий, обобщены в таблице. Фармакокинетические характеристики были аналогичны при однократном и многократном введении дозы.

Средние значения фармакокинетических параметров (стандартное отклонение) после введения препарата Зевтера у взрослых

Параметр	Однократная доза 500 мг, вводимая в виде 120-минутной инфузии	Многократные дозы 500 мг, вводимые каждые 8 часов в виде 120-минутных инфузий
C <sub>макс</sub> (МКГ/МЛ)	29.2 (5.52)	33.0 (4.83)

AUC (мкг•ч/мл)	90.0 (12.4)	102 (11.9)
t <sub>1/2</sub> (час)	3.1 (0.3)	3.3 (0.3)
CL (мл/мин)	4.89 (0.69)	4.98 (0.58)

### Распределение

Цефтобипрол минимально (16 %) связывается с белками плазмы, независимо от концентрации. Стационарный объем распределения цефтобипрола (18 литров) приблизительно равен объему внеклеточной жидкости у человека.

### Биотрансформация

Действующее вещество препарата Зевтера, цефтобипрол медокарил натрия, является пролекарством цефтобипрола. Превращение цефтобипрола медокарила натрия в активный компонент цефтобипрол происходит быстро и опосредуется неспецифическими эстеразами плазмы. Концентрации пролекарства незначительны и измеримы в плазме и моче только во время инфузии. Метаболитом, возникающим в результате трансформации пролекарства, является диацетил, который является эндогенным соединением.

Цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму с образованием метаболита с открытым кольцом, который является микробиологически неактивным. Системная экспозиция метаболита с открытым кольцом значительно ниже, чем для цефтобипрола, и составляет примерно 4 % исходного количества у субъекта с нормальной функцией почек.

Исследования *in vitro* показали, что цефтобипрол является ингибитором печеночных транспортеров OATP1B1 и OATP1B3, но не является ингибитором транспортеров P-gP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 или OCT2. Цефтобипрол является потенциально слабым субстратом почечных транспортеров OAT1 и OCT2.

Связывание цефтобипрола с белками низкое (16 %). Цефтобипрол не является ингибитором или субстратом белка-переносчика Р-гликопротеина P-gP. Потенциал взаимодействия цефтобипрола и других препаратов минимален, поскольку метаболизируется лишь небольшая часть цефтобипрола. Таким образом, значимые лекарственные взаимодействия маловероятны (см. раздел 4.5).

Поскольку цефтобипрол не подвергается канальцевой секреции и реабсорбируется только его фракция, лекарственные взаимодействия, опосредованные канальцевой секрецией, маловероятны.

### Элиминация

Цефтобипрол выводится преимущественно в неизменном виде путем почечной экскреции, с периодом полувыведения примерно 3 часа. Преобладающим механизмом, ответственным за элиминацию, является клубочковая фильтрация, с некоторой активной реабсорбцией. После введения разовой дозы у человека примерно 89 % введенной дозы обнаруживается в моче в виде активного цефтобипрола (83 %), метаболита с открытым кольцом (5 %) и цефтобипрола медокарила (<1 %).

### Линейность (нелинейность)

Цефтобипрол проявляет линейную и независимую от времени фармакокинетику. Параметры C<sub>max</sub> и AUC препарата Зевтера увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне от 125 мг до 1 г. Стабильная концентрация активного вещества достигается в первый день приема препарата; заметного накопления при дозировании каждые 8 часов у субъектов с нормальной функцией почек не происходит.

### Фармакокинетическая - фармакодинамическая зависимость

Как и для других бета-лактамовых антибиотиков, продолжительность времени, в течение которого концентрация препарата Зевтера в плазме превышает минимальную ингибирующую концентрацию возбудителя ( $\%T > MIC$ ), лучше всего коррелирует с эффективностью в клинических и доклинических фармакокинетических/фармакодинамических исследованиях.

#### Почечная недостаточность

При оценке клиренса креатинина (КК) следует применять формулу Кокрофта-Голта с использованием фактической массы тела. При лечении цефтобипролом рекомендуется использовать ферментативный метод измерения креатинина сыворотки крови (см. раздел 4.4).

Фармакокинетика цефтобипрола одинакова у здоровых добровольцев и пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин). AUC цефтобипрола была в 2,5 и 3,3 раза выше у пациентов, соответственно, с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до <50 мл/мин) и с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин), чем у здоровых субъектов с нормальной функцией почек. Для пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести рекомендуется коррекция дозирования (см. раздел 4.2).

#### *Терминальная стадия заболевания почек, требующая диализа*

AUC цефтобипрола и микробиологически неактивного метаболита с открытым кольцом существенно повышен у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требуется гемодиализ, по сравнению со здоровыми субъектами. В исследовании, где шесть пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе получали однократную дозу 250 мг Зевтера путем внутривенной инфузии, цефтобипрол выводился гемодиализом с коэффициентом экстракции 0,7 (см. раздел 4.2).

#### *Пациенты с клиренсом креатинина (КК) > 150 мл/мин*

Системный клиренс цефтобипрола на 40 % выше у пациентов с КК >150 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК = 80-150 мл/мин). Объем распределения увеличивается на 30 %. В этой популяции, исходя из фармакокинетических/фармакодинамических параметров, рекомендуется продление продолжительности инфузии (см. раздел 4.2).

#### Печеночная недостаточность

Фармакокинетика цефтобипрола у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Поскольку цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму в печени и преимущественно выводится в неизменном виде с мочой, маловероятно, что на клиренс препарата Зевтера повлияет печеночная недостаточность (см. Раздел 4.2).

#### Лица пожилого возраста

Данные популяционной фармакокинетики показали, что возраст как независимый параметр не влияет на фармакокинетику цефтобипрола. У пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется (см. Раздел 4.2).

#### Пол

Системное воздействие цефтобипрола выше у женщин, чем у мужчин (на 21 % для  $C_{max}$  и 15 % для AUC), однако параметр  $\%T > MIC$  одинаков у мужчин и у женщин. Поэтому коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

### Раса

Популяционный фармакокинетический анализ (включая представителей европеоидной расы, чернокожих и других групп) и специальное фармакокинетическое исследование у здоровых японцев не выявили влияния расы на фармакокинетику цефтобипрола. Поэтому коррекция дозы в зависимости от расы не требуется.

### Масса тела

Исследование с участием субъектов с патологическим ожирением показало, что коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Только у мелких животных, таких как крысы и мартышки, наблюдалась обратимая почечная токсичность из-за преципитации цефтобипрола в дистальных канальцах при высоких дозах, и после болюсного введения. Отсутствие почечной токсичности у животных показано при концентрациях в моче, до 12 раз превышающих концентрацию у людей при терапевтической дозе.

Судороги наблюдались как после однократного, так и после многократного введения в дозе, в шесть раз и более превышающей воздействие на человека, в зависимости от  $C_{max}$ . Раздражение в месте инфузии, приводящее к образованию тромба, наблюдалось у мелких животных (крыс и мартышек), но не у собак.

В исследовании пре- и постнатального развития на крысах размер потомства и выживаемость до 4 дней после родов уменьшались при дозах, токсичных для матери. Актуальность этих данных для людей неизвестна.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия гидроксид 4 % раствор

### **6.2. Несовместимость**

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

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими растворами (за исключением раствора Рингера лактата). См. разделы 4.2, 4.4, 6.6.

Этот лекарственный препарат не следует одновременно вводить через Y-образные катетеры со следующими препаратами:

Ацикловир натрия, амикацина сульфат, амиодарона гидрохлорид, амфотерицин В (коллоидный), глюконат кальция, каспофунгина ацетат, ципрофлоксацин, цисаптракурия бесилат, диазепам, дилтиазема гидрохлорид, дифенгидрамина гидрохлорид, добутамина гидрохлорид, дофамина гидрохлорид, эзомепразол натрия, фамотидин, филграстим, гентамицина сульфат, галоперидола лактат, гидроморфона гидрохлорид, гидроксизина гидрохлорид, инсулин человеческий, инсулин лизпро, лабеталола гидрохлорид, левофлоксацин, лидокаина гидрохлорид, магния сульфат, меперидина гидрохлорид, метоклопрамида гидрохлорид, мидазолама гидрохлорид, милринона лактат, морфина сульфат, моксифлоксацина гидрохлорид, ондансетрона гидрохлорид, пантопразол натрия, калия фосфаты, прометазина гидрохлорид, ремифентанила гидрохлорид, натрия фосфаты, тобрамицина сульфат.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Невскрытый флакон

4 года

Приготовленный раствор

*После восстановления*

С микробиологической точки зрения требуется немедленно разбавить концентрат.

*После разбавления*

С микробиологической точки зрения раствор для инфузий требуется ввести сразу после приготовления.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 692,9 мг лиофилизата помещают во флакон, вместимостью 20 мл, из прозрачного боросиликатного стекла тип I, укуренный серой пробкой из бутилкаучука с фторированным полимерным покрытием, под алюминиевой обкаткой с крышкой из полипропилена.

10 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную с картонным разделителем.

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

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Лиофилизат должен быть восстановлен, а затем дополнительно разбавлен перед инфузией.

Инструкции по приготовлению раствора перед применением

*Приготовление концентрата*

Во флакон следует добавить 10 мл стерильной воды для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций и энергично встряхнуть флакон до полного растворения содержимого, что в некоторых случаях может занять до 10 минут. Объем полученного концентрата составляет примерно 10,6 мл. Образующейся пене следует дать осесть, а концентрат следует проверить визуально, чтобы убедиться, что весь лиофилизат растворился и твердые частицы отсутствуют. Концентрат содержит 66,7 мг/мл цефтобипрола медокарила натрия, что соответствует 50 мг/мл в пересчете на цефтобипрол, и должен быть дополнительно разбавлен перед введением. Требуется немедленно разбавить концентрат.

Описание восстановленного раствора (концентрата): прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бледно-желтого до насыщенно-желтого цвета, свободный от видимых посторонних частиц.

*Приготовление раствора для инфузий*

10 мл концентрата следует извлечь из флакона и ввести в подходящий контейнер (например, инфузионные пакеты из ПВХ или полиэтилена, стеклянные флаконы), содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы или раствора Рингера лактата. Контейнер с раствором для инфузии следует аккуратно перевернуть 5–10 раз до образования однородного раствора. Следует избегать интенсивного взбалтывания, чтобы предотвратить пенообразование. Для введения препарата Зевтера в дозе 500 мг необходимо ввести все содержимое инфузионного пакета.

Приготовление дозы 250 мг раствора Зевтера для инфузий для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью

5 мл концентрата следует извлечь из флакона и ввести в подходящий контейнер (например, пакеты для инфузий из ПВХ или полиэтилена, стеклянные флаконы), содержащий 125 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы или раствора Рингера лактата. Контейнер с раствором для инфузии следует аккуратно перевернуть 5–10 раз до образования однородного раствора. Следует избегать интенсивного взбалтывания, чтобы предотвратить пенообразование. Для введения дозы препарата Зевтера 250 мг необходимо ввести все содержимое инфузионного пакета.

Перед введением раствор для инфузии следует визуально проверить на наличие твердых частиц и утилизировать при наличии частиц.

С микробиологической точки зрения раствор для инфузий требуется ввести сразу после приготовления.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Ланцет»

Юридический адрес: 109147, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Таганский, улица Воронцовская, дом 35Б, корпус 3, помещение 1/Ц

Фактический адрес: 109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3

тел./факс: +7 (495) 646-56-65, +7 (495) 646-56-66

адрес электронной почты: [PV@lancetpharm.ru](mailto:PV@lancetpharm.ru); [info@lancetpharm.ru](mailto:info@lancetpharm.ru)

### **7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения.**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Ланцет»

109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3

тел./факс +7 (495) 646-56-65, +7 (495) 646-56-66

адрес электронной почты: [PV@lancetpharm.ru](mailto:PV@lancetpharm.ru); [info@lancetpharm.ru](mailto:info@lancetpharm.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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