

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фтортиазинон, 300 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фтортиазинон

Каждая таблетка содержит 300 мг фтортиазинона.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки от почти белого до желтого цвета, допускаются желтые и черные вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Фтортиазинон в комбинации с цефепимом показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных штаммами микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Применение препарата Фтортиазинон без одновременного введения цефепима на пациентах не изучалось.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

По 2 таблетки (600 мг) 2 раза в сутки (1 раз в 12 часов). Суточная доза 1200 мг.

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии составляет 7–14 дней в зависимости от тяжести состояния.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность применения лекарственного препарата Фтортиазинон не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность применения лекарственного препарата Фтортиазинон не изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Дети

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Фтортиазинон у детей и подростков до 18 лет не изучены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри через 30 мин после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Интервал между приемом лекарственного препарата Фтортиазинон составляет примерно 12 часов.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Следует учитывать противопоказания, указанные в листке-вкладыше или инструкции по медицинскому применению цефепима.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность применения лекарственного препарата Фтортиазинон не изучалась у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, поэтому перед началом лечения необходимо оценить функции печени и почек.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Фтортиазинон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние лекарственного препарата Фтортиазинон на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, применяемых в качестве сопутствующей терапии: в настоящее время не имеется клинических данных о лекарственном взаимодействии лекарственного препарата Фтортиазинон с лекарственными препаратами других групп. Изучение метаболизма Фтортиазинона *in vitro* показало, что основной путь его биотрансформации – гидролитическое расщепление. За счет окислительного метаболизма деградирует только 15,7% вещества, из которых 13,5%, вероятно, за счет CYP3A4. Участие других изоформ CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 2B6 в метаболизме Фтортиазинона не выявлено. Вклад CYP3A4 и окислительного метаболизма в целом, в деградацию вещества не является значимым. Фтортиазинон проявляет слабый ингибирующий эффект в отношении CYP 2C8 и 2C9: IC₅₀>10 мкМ, константа ингибирования не определяется. Остальные изучаемые изоформы CYP450 (CYP 1A2, 2C19, 2D6, 2B6, 3A4) Фтортиазинон не ингибирует.

Таким образом, потенциал лекарственного взаимодействия Фтортиазинона можно расценивать как низкий.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении лекарственного препарата Фтортиазинон у беременных женщин отсутствуют. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения и не менее недели после завершения терапии.

Лактация

Сведения о проникновении лекарственного препарата Фтортиазинон в грудное молоко человека отсутствуют. При необходимости применения лекарственного препарата рекомендуется приостановить грудное вскармливание.

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность при приеме лекарственного препарата Фтортиазинон отсутствуют. Влияние препарата Фтортиазинон на фертильность не исследовалось.

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

Влияние лекарственного препарата Фтортиазинон на способность управлять транспортными средствами не изучалось.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией, по терминам медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частоте их возникновения: очень часто ($>1/10$); часто ($> 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота не установлена (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

Инфекции и инвазии	
Нечасто	инфекция, обусловленная грибами рода <i>Candida</i>
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	синусовая брадикардия, синусовая тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	ринорея
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	диарея
Нечасто	тошнота, запор, боль в верхних отделах живота, боль в животе, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	вульвовагинальный зуд
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, снижение уровня гемоглобина

Нечасто	повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня билирубина в крови, снижение числа тромбоцитов, снижение относительного содержания гранулоцитов, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови
---------	---

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата Фтортиазинон 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)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-02-20

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе клинических исследований не было зарегистрировано случаев дозолимитирующей токсичности.

Лечение

Симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: не определена

Код АТХ: не присвоен

Механизм действия

Мишенью действия препарата Фтортиазинон является АТФ-аза ключевого фактора патогенности широкого круга грамотрицательных патогенных бактерий – системы

секреции третьего типа (ССТТ), а также жгутика, играющих важную роль в патогенности возбудителей инфекционных заболеваний. Механизм действия лекарственного препарата: специфическое подавление подвижности, секреции токсинов, инвазии, колонизации, внутриклеточного выживания, образования биопленок патогенными бактериями: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Chlamydia spp.* Для *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus in vitro* показано подавление биопленок. Препарат Фтортиазинон действует на болезнетворные вне- и внутриклеточные бактерии. Не влияет на качественный и количественный состав нормальной микрофлоры кишечника.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании при лечении пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей было показано превосходство терапии препаратом Фтортиазинон в суточной дозе 1200 мг в комбинации с препаратом цефепим, в сравнении с плацебо в комбинации с препаратом цефепим, по доле пациентов с общим ответом (клиническое излечение и микробиологическая эрадикация) через 21 день после завершения терапии (первичная конечная точка эффективности), клиническое излечение и микробиологическая эрадикация через 21 день после завершения терапии, возникновение рецидивов через 60 и 90 дней после завершения терапии (вторичные конечные точки эффективности).

Таблица 2. Показатели эффективности терапии препаратом Фтортиазинон в суточной дозе 1200 мг в комбинации с препаратом цефепим в сравнении с плацебо в комбинации с препаратом цефепим.

	Общий ответ (клиническое излечение и микробиологическая эрадикация) через 21 день после завершения терапии*, % (n)	Клиническое излечение через 21 день после завершения терапии, % (n)	Микробиологическая эрадикация через 21 день после завершения терапии, % (n)	Рецидивы через 60 и 90 дней после завершения терапии, % (n)
Фтортиазинон 1200 мг+цефепим	75,6 (136/180)	88,3 (159/180)	83,3 (150/180)	2,8 (5/179)
плацебо+цефепим	50,8 (90/177)	69,1 (123/178)	70,1 (124/177)	21,7 (38/175)

*нижняя граница одностороннего 97,5% доверительного интервала для разности значений P1 и P2 составила 14,7%

При изучении безопасности в клиническом исследовании при лечении пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей у пациентов, получавших препарат Фтортиазинон в суточной дозе 1200 мг, в комбинации с препаратом цефепим, и плацебо в комбинации с препаратом цефепим, показан благоприятный профиль безопасности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Адсорбция

После перорального приема в суточной дозе 1800 мг (2 раза в сутки с интервалом 12 часов по 900) Фтортиазинон всасывается из желудочно-кишечного тракта со скоростью ($C_{\max}/AUC_{0-t}$) $0,0496 \pm 0,0180 \text{ ч}^{-1}$. При приеме суточной дозы 1800 мг наблюдались два максимума концентрации препарата – $C_{\max}(1)$ составил $3,12 \pm 1,79$ нг/мл через $3,20 \pm 1,10$ ч, а $C_{\max}(2)$ – $2,43 \pm 1,42$ нг/мл через $17,60 \pm 2,19$ ч после приема первой дозы. Площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ составили $68,59 \pm 24,99$ и $70,33 \pm 28,95$ нг/мл×ч, соответственно. Период полувыведения $T_{1/2}$ составил $26,56 \pm 11,85$ ч при k_{el} $0,031 \pm 0,014 \text{ ч}^{-1}$ и среднем времени удерживания MRT $23,04 \pm 4,03$ ч.

Концентрации Фтортиазинона характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью, концентрации в одной временной точке варьируют от 45,1 до 86,6%. При курсовом приеме в суточной дозе 1800 мг (2 приема по 900 мг с интервалом 12 часов) в течение семи дней происходит накопление свободного Фтортиазинона в крови, концентрация препарата увеличилась с $0,71 \pm 0,56$ нг/мл до $2,89 \pm 1,95$ нг/мл. Стационарное состояние достигается на 5 день курсового приема. Коэффициент накопления неизмененного Фтортиазинона R_{ss} – $2,67 \pm 1,77$ (C_{160}/C_{14}). При курсовом приеме также отмечается большая межиндивидуальная вариабельность концентраций свободного Фтортиазинона на всем протяжении курсового приема, коэффициент вариации находится в значениях от 46,11% (40 часов) до 165% (4 ч).

Распределение

Расчет величины V_d дал большие результаты, указывающие, что Фтортиазинон распределяется во всех жидких средах организма и накапливается в тканях. Вещество преимущественно находится в распределенном по тканям состоянии, что подтверждается данными доклинических исследований. Данные, полученные при проведении *in vitro* исследований, показали, что Фтортиазинон обладает выраженной липофильностью ($\text{LogD } 2,262$) и высокой проницаемостью через липидные мембраны

(до 60%), что говорит о том, что вещество будет преимущественно находиться в распределенном по тканям состоянии. Значительное накопление Фтортиазинона в органах подтверждается результатами доклинических исследований, концентрации свободного Фтортиазинона в органах превышают концентрации в крови.

Метаболизм

В организме человека Фтортиазинон преимущественно метаболизируется с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой (II фаза метаболизма). Помимо глюкуронида, в пробах обнаруживается сульфат фтортиазинона и метаболиты I фазы - дезэтилфтортиазинон и дезфтортиазинон. Концентрации сульфата, дезэтилфтортиазинона и дезфтортиазинона незначительны и составляют по интенсивности суммарно 0,7% от интенсивности Фтортиазинона. Концентрации глюкуронконъюгированного метаболита более чем в 20 раз превышают концентрации свободного Фтортиазинона в пробах цельной крови и мочи. Выявление второго пика концентрации Фтортиазинона позволяет предположить наличие печеночной экскреции и энтерогепатической циркуляции. В ходе энтерогепатической рециркуляции само соединение или его глюкуроноконъюгат вовлекаются в процесс рециркуляции желчных кислот, в ходе которого также возможен ферментативный гидролиз конъюгатов с увеличением концентрации нативного соединения в кишечнике и крови.

Выведение

За 1,5 суток с мочой человека свободный Фтортиазинон выводится в крайне незначительных количествах. За 36 ч после суточного приема в дозе 1800 мг в среднем обнаружено $0,56 \times 10^{-3}$ % исходного соединения. У большинства рассчитанных фармакокинетических параметров наблюдается сильная вариация, которая изменяется от 40,77 до 67,25%. За 36 ч после суточного приема в дозе 1800 мг в среднем обнаружено 0,43 % метаболита Фтортиазинона.

5.3. Данные доклинической безопасности

По результатам оценки острой токсичности лекарственного препарата на двух видах животных – мышах и крысах, установлено, что внутрижелудочное введение в максимальной дозе 5000 мг/кг не вызывает гибели животных.

Ежедневное пероральное введение Фтортиазинона в течение 30 суток в дозах 100 мг/кг, 500 мг/кг и 1000 мг/кг не вызывает изменения в общем состоянии и поведении животных. Статистический анализ данных параметров дыхания, ЭКГ, анализа мочи и гемостаза, а также массы органов не показал разницы между экспериментальными

группами и группой контроля. Гематологические и биохимические параметры анализа крови находились в рамках физиологической нормы. При сравнительном гистологическом анализе в головном мозге кроликов группы 500 мг/кг на 30 сутки и 44 сутки и группы 1000 мг/кг на 30 сутки и 44 сутки определяется умеренная периваскулярная инфильтрация иммунокомпетентными мононуклеарными клетками. Признаков цитотоксического действия не обнаружено. Гистологическое строение остальных изучаемых органов кроликов соответствует норме. Проведенные исследования свидетельствует о безопасности исследуемого лекарственного препарата.

Результаты проведенных экспериментов по оценке мутагенных свойств и потенциальной канцерогенности лекарственной субстанции показали, что Фтортиазинон не проявляет мутагенной активности и не индуцирует хромосомные aberrации в клетках костного мозга самцов и самок мышей.

Фтортиазинон вводимый самцам (56 дней) и самкам (15 дней) крыс в терапевтической дозе, не оказывает токсического действия на генеративную функцию и показатели эмбриональной гибели. При наблюдении за развитием потомства не было выявлено различий в динамике массы тела, выживаемости и физическом развитии крысят контрольной и опытных групп. По данным исследований хронической токсичности: у животных на фоне длительного введения Фтортиазинона (56 дней) в сверхтерапевтических дозах отмечалось уменьшение количества сперматогоний в канальцах и снижение половой активности. Доклинические исследования онтогенетической токсичности при введении доз 100 и 1000 мг/кг на крысах и кроликах показали, что лекарственный препарат Фтортиазинон не влияет на фертильность животных, не обладает токсическим действием в пренатальном и постнатальном периоде развития потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Поливиниловый спирт

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в банке полипропиленовой для лекарственных средств с крышкой контроля первого вскрытия.

На каждой банке наклеена этикетка самоклеящаяся.

Одна банка с таблетками вместе с листком-вкладышем помещена в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

Россия, 123098, Россия, г. Москва, улица Гамалеи, д. 18

Тел.: +7 499-193-30-50, +7 499-190-44-59

E-mail: info@gamaleya.org

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

Россия, 123098, Россия, г. Москва, улица Гамалеи, д. 18

Тел.: +7 499-193-30-50, +7 499-190-44-59

E-mail: info@gamaleya.org

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:
+7 499-193-30-01 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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