

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

Цефилаванцин, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефилаванцин.

Каждый флакон с лиофилизатом содержит 100 мг цефилаванцина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета в виде целой или раскошенной таблетки.

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

Препарат Цефилаванцин показан к применению у взрослых для терапии осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Corynebacterium Jeikeium*, *Enterococcus Faecalis*, *Enterococcus Faecium*, *Finegoldia Magna*, *Peptococcus spp*, *Staphylococcus Aureus* (включая MRSA), *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus Lugdunensis*, *Streptococcus Agalactiae*, *Streptococcus Anginosus*, *Streptococcus Dysgalactiae*, *Streptococcus Intermedius*, *Streptococcus Mitis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Streptococcus Sanguinis*, *Streptococcus Viridans*, чувствительными к цефилаванцину (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение цефилаванцином должно осуществляться под непосредственным наблюдением врача, имеющего опыт лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 1 мг/кг 1 раз в сутки. Максимальная разовая доза для взрослых составляет 1 мг/кг, включая пациентов с избыточной массой тела. Продолжительность лечения от 5 до 14 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Отсутствуют данные по применению цефилаванцина у пожилых пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

При легком нарушении функции почек ($СКФ_{MDRD} > 60$ мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы не требуется. При умеренном ($СКФ_{MDRD}$ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и тяжелом нарушении ($СКФ_{MDRD}$ 15-29 мл/мин/1,73 м²) рекомендовано снижение дозы на 30%.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Цефилаванцин у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют (см. раздел 4.4, 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность цефилаванцина у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, путём внутривенной инфузии. Длительность инфузии - 2 часа. Инструкцию по восстановлению и растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефилаванцину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

В ходе клинических исследований цефилаванцина анафилактические и анафилактоидные реакции не регистрировались. Данные реакции характерны как для антибиотиков класса гликопептидов, так и цефалоспоринов. В связи с этим следует соблюдать осторожность при проведении первых инфузий цефилаванцина. Перед началом лечения необходимо собрать подробный анамнез предшествующих реакций гиперчувствительности на цефалоспорины, пенициллины, ванкомцин, тейкопланин и другие лекарственные препараты. Особое внимание следует уделить пациентам с предшествующей нетяжелой аллергической реакцией на бета-лактамы антибиотиков или гликопептиды. При развитии аллергической реакции во время лечения препарат следует немедленно отменить, в тяжелых случаях может потребоваться применение эпинефрина, гидрокортизона, антигистаминных препаратов или проведение других экстренных мероприятий. Введение препарата должно выполняться при наличии препаратов и оборудования для обеспечения лечения анафилактических и анафилактоидных реакций.

Нарушение функции печени

В ходе клинических исследований цефилаванцина регистрировались случаи повышения активности трансаминаз. По результатам рандомизированного клинического исследования III фазы случаи повышения аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, расцененные как связанные с применением цефилаванцина, регистрировались у 1,7% пациентов. Все зарегистрированные реакции были легкой степени тяжести. Исследований цефилаванцина у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Следует соблюдать осторожность у пациентов с исходно имеющимися нарушениями функции печени. Таким пациентам рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателей функции печени на фоне применения цефилаванцина.

Нарушения со стороны сердца

В клинических исследованиях цефилаванцина было отмечено дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений. Не было отмечено клинически значимого удлинения QTcF. При применении препарата следует учитывать возможное взаимодействие с антиаритмическими препаратами.

Ототоксичность

В ходе клинической разработки цефилаванцина зарегистрированы один случай тиннитуса (в клиническом исследовании II фазы) и один случай вертиго (в клиническом исследовании I фазы). При применении антибактериальных препаратов класса гликопептидов регистрировались случаи транзиторных и постоянных проявлений ототоксичности у пациентов со снижением слуха в анамнезе, получавших высокие дозы препаратов класса гликопептидов внутривенно или получавших сопутствующее лечение другими ототоксичными лекарственными препаратами, такими как аминогликозиды. Опыт применения препаратов класса гликопептидов показывает, что глухоте может предшествовать шум в ушах. Глухота может прогрессировать, несмотря на прекращение лечения. Следует избегать применения цефилаванцина у пациентов с исходно имеющимся снижением слуха, а также совместного применения цефилаванцина с другими препаратами, обладающими ототоксическим действием (такими как аминогликозиды). Для снижения риска ототоксичности рекомендуется периодическое исследование слуха.

Пожилые люди особенно восприимчивы к поражению органа слуха. Мониторинг вестибулярной и слуховой функции у лиц пожилого возраста рекомендуется проводить во время и после лечения.

Инфузионные реакции

На фоне применения цефилаванцина в клинических исследованиях регистрировались случаи синдрома красной шеи (синдрома «красного человека») – гистаминоподобной реакции, сопровождающейся макулопапулезной или эритематозной сыпью, характерной для препаратов группы гликопептидных антибиотиков, и артериальная гипотензия.

Быстрое болюсное введение антибактериальных препаратов класса гликопептидов может ассоциироваться с выраженной артериальной гипотензией, развитием шока и в редких случаях – остановкой сердца. Цефилаванцин следует вводить медленно в разбавленном растворе с соблюдением рекомендованной длительности инфузии – 2 часа во избежание инфузионных реакций. Прекращение введения гликопептидов обычно приводит к быстрому купированию этих реакций. Частота инфузионных реакций увеличивается с увеличением дозы гликопептидов и при одновременном введении анестетиков. При необходимости анестезии рекомендуется завершить инфузию цефилаванцина не менее чем за 60 минут до индукции анестезии.

Реакции в месте инфузии

Реакции в месте инфузии являются очень частым побочным эффектом препарата. Среди них наиболее значимыми являются тромбофлебиты в месте инфузии. Вероятность их развития может быть уменьшена путем медленного введения лекарственного средства в виде разбавленного раствора (см. раздел 4.2) и чередования мест введения препарата.

Нефротоксичность

В ходе клинических исследований цефилаванцина не было выявлено негативного влияния препарата на почки. Однако для антибактериальных препаратов класса гликопептидов

имеются данные о нефротоксичности. Риск нефротоксичности возрастает при высоких концентрациях гликопептидов в крови или при длительной терапии.

Одновременное применение цефалоспоринов в высокой дозе с нефротоксическими препаратами, такими как аминогликозиды или «петлевые» диуретики (например, фуросемид), может оказать негативное влияние на функцию почек.

Следует соблюдать осторожность при применении цефилаванцина у пациентов с имеющимся нарушением функции почек и контролировать функцию почек на фоне терапии.

Псевдомембранозный колит

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер, или пациент испытывает спазмы в животе, лечение антибиотиками должно быть немедленно прекращено и пациент должен быть обследован. Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Развитие резистентности к цефилаванцину

Как и при лечении другими антибиотиками широкого спектра действия, при использовании цефилаванцина у некоторых изначально чувствительных штаммов микроорганизмов может развиваться резистентность, поэтому в ходе лечения рекомендуется периодически проводить исследование на чувствительность к антибиотикам.

Длительное применение антибиотиков может привести к увеличению роста нечувствительных микроорганизмов и развитию суперинфекции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования лекарственного взаимодействия цефилаванцина не проводились.

В концентрации 100 мкг/мл, что в 3000 раз превышает MIC₉₀, равный 0,03 мкг/мл, цефилаванцин не ингибировал метаболическую активность CYP 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 в микросомах печени человека и проявлял умеренное ингибирование активности CYP1A2 (ингибирование ~33%). Основываясь на полученных данных об отсутствии ингибирования большинства изоферментов цитохрома, прогнозируется, что риск взаимодействия цефилаванцина с препаратами с печеночным метаболизмом будет низким.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Цефилаванцин в период беременности отсутствуют. Риски для плода и матери неизвестны. В доклиническом исследовании выявлено, что применение препарата в токсических дозах (75 мг/кг) у крыс приводило к снижению массы плода и повышало риск потери плода. Применение цефилаванцина при беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли цефилаванцин или его метаболиты в грудное молоко. Клинические данные о риске для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

В исследованиях на животных не выявлено влияния цефилаванцина на фертильность.

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

Не проводилось исследований по оценке влияния на способность к вождению и управлению механизмами. При применении препарата возможно развитие вертиго. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития вертиго и при появлении вертиго следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большинство нежелательных явлений в клинических исследованиях цефилаванцина, включая исследования I фазы с участием здоровых добровольцев, были представлены реакциями в месте инфузии (16,3%), включая флебиты в месте инфузии (3,6%), головной болью (11,0%), тахикардией (5,8%), тошнотой (4,5%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций приведен на основе сводных данных по завершенным клиническим исследованиям, включая исследования I фазы с участием здоровых добровольцев (всего 400 участников в группе терапии цефилаванцином – 181 здоровых добровольцев и добровольцев с нарушениями функции почек, 219 пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными грамположительными микроорганизмами).

Нежелательные реакции представлены в Таблице 1 в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В пределах каждого класса нежелательные реакции распределены по категориям частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Исходя из общего количества участников в изученных популяциях, в перечень включены нежелательные явления, встречающиеся с частотой более 1%, а также отдельные реакции с меньшей частотой в случае высокой причинно-следственной связи или характерные для фармакотерапевтического класса.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении цефилаванцина

Системно-органный класс	Класс частоты		
	Очень часто	Часто	Нечасто
Психические нарушения		Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Дисгевзия	Головокружение Парестезия
Нарушения со стороны			Вертиго

Системно-органный класс	Класс частоты		
	Очень часто	Часто	Нечасто
органа слуха и лабиринта			Тиннитус Гипакузия
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия Флебит ¹	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель	
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота Диарея Рвота	Боль в животе Диспепсия Метеоризм Гипестезия полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд	Сыпь Синдром красной шеи (синдром «красного человека»)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в конечностях	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инфузии ²	Флебит в месте инфузии Чувство жара	Пирексия Озноб
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня аланинаминотрансферазы в крови Повышение уровня аспаратаминотрансферазы в крови Повышение уровня калия в крови ³	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови Повышение уровня лактадегидрогеназы в крови

¹ Флебиты регистрировалось в одном клиническом исследовании I фазы при применении цефилаванцина в дозах от 3 мг/кг и выше.

² Реакции в месте инфузии были представлены эритемой, болью, зудом, сыпью, отеком, крапивницей, флебитом в месте инфузии, а также тромбозом в месте пункции вены.

³ Повышение уровня калия регистрировалось в одном клиническом исследовании I фазы при применении цефилаванцина 2 раза в сутки с интервалом 12 часов.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки препаратом Цефилаванцин не сообщалось. Максимальное количество продукта, которое можно безопасно вводить, не было определено.

Лечение

Антидот к препарату не известен. Рекомендуется отменить препарат. Проводят симптоматическую терапию, направленную на поддержание клубочковой фильтрации. Влияние гемодиализа на выведение препарата не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие антибактериальные средства.

Код АТХ: J01XX

Механизм действия

Цефилаванцин – селективный ингибитор биосинтеза клеточной стенки бактерий. Цефилаванцин представляет собой гетеродимер гликопептида и цефалоспорины, в котором ванкомицин присоединён к цефалоспориновому ядру через химически устойчивый линкер. Цефилаванцин – это бактерицидный мультивалентный антибиотик. Каждая из его субъединиц имеет свою мишень в синтезе бактериальной клеточной мембраны, а именно D-Ala-D-Ala-содержащие предшественники пептидогликанов и центры активности транспептидаз в пенициллинсвязывающих белках, что приводит к мощному действию против грамположительных бактерий включая полирезистентные штаммы. Антибактериальную активность цефилаванцина невозможно воспроизвести, используя отдельные его компоненты ни по одиночке, ни в комбинации; ковалентная связь цефалоспоринового и гликопептидного компонентов необходима для высокоэффективного действия цефилаванцина вводимого внутривенно в суточной дозе 1 мг/кг.

Фармакодинамические эффекты

Активность в отношении определенных возбудителей

Цефилаванцин обладает широким спектром активности *in vitro* против грамположительных патогенов. Активность цефилванцина *in vitro* обусловлена уникальным мультивалентным механизмом действия, который способствует повышению активности и низкому потенциалу отбора устойчивых мутантов грамположительных бактерий. Антибактериальная активность цефилаванцина в значительной степени не зависит от сосуществующих механизмов резистентности, включая устойчивость к метициллину/оксациллину у стафилококков, устойчивость к пенициллину у

пневмококков, устойчивость к фторхинолонам у стрептококков и устойчивость к квинупристину/дальфопристину у нескольких протестированных видов. Цефалаванцин проявляет бактерицидную активность при низких МПК против стафилококков *in vitro*. Цефалаванцин также обладает длительным постантибиотическим действием в диапазоне от 2,2 до 2,7 часов против *S. aureus*.

Микроорганизм	МПК (мкг/мл)		
	Диапазон	МПК50	МПК90
Оксациллин чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>	0.002-0.03	0.015	0.03
Оксациллин устойчивый <i>Staphylococcus aureus</i>	0.008-0.06	0.015	0.03
Оксациллин чувствительные коагулаза-негативные <i>Staphylococcus Spp.</i>	≤0.001-0.03	0.015	0.015
Оксациллин устойчивый коагулаза-негативные <i>Staphylococcus Spp.</i>	0.002-0.06	0.03	0.03
Ванкомицин чувствительный <i>Enterococcus faecalis</i>	≤0.001-0.03	0.002	0.004
Ванкомицин устойчивый <i>Enterococcus faecalis</i>	≤0.001-8	0.008	2

Также в рамках проведенных клинических исследований (КИ) обнаружена эрадикация следующих микроорганизмов: *Corynebacterium Jeikeium*, *Enterococcus Faecalis*, *Enterococcus Faecium*, *Finogoldia Magna*, *Peptococcus spp*, *Staphylococcus Aureus* (включая MRSA), *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus Lugdunensis*, *Streptococcus Agalactiae*, *Streptococcus Anginosus*, *Streptococcus Dysgalactiae*, *Streptococcus Intermedius*, *Streptococcus Mitis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Streptococcus Sanguinis*, *Streptococcus Viridans*.

Резистентность

Предварительные исследования *in vitro* показывают, что существует низкий потенциал для развития устойчивости к цефалаванцину. Активность цефалаванцина *in vitro* оценивали в отношении изолятов с высоким уровнем резистентности к β-лактамам и гликопептидным антибиотикам. Устойчивость к β-лактамам опосредуется выработкой β-лактамазы и/или экспрессией измененных пенициллинсвязывающих белков

(penicillin-binding proteins; PBPs), обладающих низким сродством к β -лактамам. Антибактериальная активность цефилаванцина не противодействовала экспрессии β -лактамазы, что согласуется с присущей компоненту цефалоспорины стабильностью к этим ферментам. Эффективность цефилаванцина *in vitro* также сохранялась в отношении штаммов, экспрессирующих низкоаффинные PBPs, включая MRSA, энтерококки, устойчивые к ампициллину или амоксициллину/клавуланату, и устойчивые к пенициллину стрептококки.

Пограничные значения при определении лекарственной чувствительности.

Проведены лабораторные исследования с применением одноступенчатого и многоступенчатого метода для оценки способности цефилаванцина к селекции устойчивых мутантов *in vitro*. В одноступенчатых исследованиях высокие дозы инокулятов 8 уникальных изолятов *S. aureus* (2 MSSA, 3 MRSA, 1 hVISA и 2 VISA) подвергали воздействию цефилаванцина в концентрациях, которые были в 2-8 раз выше МПК, и проверяли на рост устойчивых колоний. Эти попытки отобрать и выделить изоляты *S. aureus*, устойчивые к цефилаванцину, были безуспешными: не обнаружено роста колоний ни у одного из изученных штаммов.

В многоступенчатых исследованиях оценивали потенциальную селекцию устойчивых мутантов при продолжительном воздействии субподавляющих концентраций цефилаванцина. Были изучены шесть уникальных изолятов *S. aureus* (2 MSSA, 2 MRSA, и по одному hVISA и VISA). Попытки выделить с помощью серийного пассирования клоны со сниженной чувствительностью к цефилаванцину не увенчались успехом; минимальные подавляющие концентрации цефилаванцина для каждого из 6 клонов, полученных в результате пассирования, были в пределах двукратного МПК родительского клона. Аналогичные результаты получены для эталонного гликопептидного антибиотика ванкомицина.

Клиническая эффективность и безопасность

В рамках КИ 1 фазы по подбору дозировки, изучению безопасности, переносимости и фармакокинетики с участием здоровых добровольцев были исследованы дозы от 0,05 до 8 мг/кг. Для следующей фазы КИ была отобрана дозировка 1 мг/кг.

Терапия препаратом цефилаванцин в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки была не менее эффективной по сравнению с терапией ванкомицином в дозе 1 г два раза в сутки. Ранний клинический ответ в День 4 (первичная переменная эффективности) был зарегистрирован у 75,2% пациентов, получавших лечение цефилаванцином и у 63,9% пациентов, получавших лечение ванкомицином. Частота достижения ответа у пациентов, получавших цефилаванцин, превышала аналогичный показатель у пациентов, получавших ванкомицин, во всех оцениваемых подгруппах. В подгруппе пациентов, у которых были выявлены возбудители, не относящиеся к MRSA, частота достижения ответа составляла 75,0% в группе цефилаванцина и 58,9% в группе ванкомицина.

Клинический ответ при завершении лечения был зарегистрирован практически у всех пациентов (99,1%), применявших цефилаванцин (за исключением 2 человек).

Не было зарегистрировано статистически значимых различий между терапевтическими группами в достижении клинического ответа на визите оценки излечения. Доля пациентов, отнесенных к категории «излечен» составила 100% в группе пациентов, получавших терапию цефилаванцином и 99,2% в группе пациентов, получавших терапию ванкомицином.

Микробиологический ответ по возбудителям: в микробиологически оцениваемой популяции обеих терапевтических групп все виды возбудителей были определены как «ликвидированные». В микробиологической популяции назначенного лечения были

зарегистрированы 3 случая, когда возбудитель *Staphylococcus aureus* (не относящийся к MRSA) не был ликвидирован (1 пациент получал цефилаванцин и 2 пациента – ванкомицин, $p=0,333$).

Микробиологический ответ по пациентам: у всех пациентов микробиологически оцениваемой популяции возбудители были определены как «ликвидированные». В микробиологической популяции назначенного лечения доля пациентов, у которых возбудитель был отнесен к категории «ликвидирован» составляла 99,0% в группе цефилаванцина и 98,1% в группе ванкомицина ($p=0,335$).

Общий терапевтический ответ в микробиологически оцениваемой популяции был достигнут в 100% случаев в обеих терапевтических группах. Медиана времени до разрешения лихорадки у пациентов, получавших терапию цефилаванцином, составила 65,5 ч.; у пациентов, получавших терапию ванкомицином - 67,0 ч. ($p=0,446$).

У большинства пациентов обеих терапевтических групп на исходном визите отмечался высокий суммарный индекс клинических признаков и симптомов: в группе цефилаванцина его максимальные значения (5-7 баллов) были зарегистрированы у 97,4% пациентов, в группе ванкомицина – у 95,1% пациентов. На визите оценки излечения 99,1% пациентов, получавших лечение цефилаванцином и 96,6% пациентов, получавших лечение ванкомицином, имели минимальные значения данного показателя (0-1 балл), ($p=0,082$). Динамика суммарного индекса признаков и симптомов по сравнению с исходным визитом была сходной в обеих группах.

Дети

Безопасность и эффективность цефилаванцина у детей от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У здоровых добровольцев, получавших цефилаванцин, и у пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей многократное применение в дозах до 2 мг/кг/день переносилось хорошо. Фармакокинетика препарата в плазме крови в изученном диапазоне доз была линейной и предсказуемой, период полувыведения составлял 8,5-13 часов.

Распределение

Цефилаванцин умеренно связывается с белками плазмы крови (44-57%). Фармакокинетика цефилаванцина при многократном внутривенном введении здоровым добровольцам не зависела от дозы. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии накопления препарата в организме: отношение средних AUC_{0-24} в День 14 к AUC_{0-24} в День 1 составляло от 1,10 до 1,17. При сравнении (для каждой отдельной дозы) фармакокинетических профилей, полученных в День 1, с профилями, полученными в День 14, не обнаружено значимых изменений C_{max} и AUC при многократном применении цефилаванцина в дозах 0,5; 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг.

Биотрансформация

В концентрации 30 мкМ (60 мкг/мл) цефилаванцин был устойчив к метаболическому воздействию плазмы, микросом печени и гепатоцитов крысы, собаки и человека.

Элиминация

Ожидается, что основным путем элиминации цефилаванцина после внутривенного введения должна быть почечная экскреция. Однако, среднее количество выводимого с мочой цефилаванцина, в процентах от дозы, составляло от 30,1 до 49,4% в исследовании однократных доз и от 26,2 до 51,8% в исследовании однократных и многократных доз.

Линейность (нелинейность)

Экспозиция цефилаванцина в плазме возрастает с увеличением дозы линейно.

Лица пожилого возраста

Клинические исследования применения цефилаванцина не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, поэтому нет данных касательно того, следует ли ожидать коррекции дозы или различий ответов на лечение.

Почечная недостаточность

При легком нарушении функции почек ($\text{СКФ}_{\text{MDRD}} > 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) коррекции дозы не требуется. При умеренном ($\text{СКФ}_{\text{MDRD}} 30\text{--}60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и тяжелом нарушении ($\text{СКФ}_{\text{MDRD}} 15\text{--}29 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) рекомендовано снижение дозы на 30%.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдались нежелательные эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, и при значительно более длительной экспозиции, что является клинически незначимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Глицин.

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)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность концентрата лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при 2-8 °С.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

После разбавления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 16 часов при 25 ± 2 °C.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C.

Условия хранения после восстановления, разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг цефилаванцина во флакон вместимостью 10 мл из нейтрального стекла I-го гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой из бутылкаучука для липофильной сушки, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off». По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Приготовление концентрата

Для растворения содержимого каждого флакона дозировкой 100 мг, лиофилизат следует разбавить 2,3 мл стерильной воды для инъекций.

Приготовление концентрата следует выполнять, помещая нижнюю часть флакона плашмя на горизонтальную поверхность, осторожно перемещая флакон круговыми движениями и поддерживая вертикальное положение флакона, без переворачивания флакона в течение примерно одной минуты, чтобы обеспечить правильное перемешивание и полное растворение.

Восстановленный раствор прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета.

Приготовление раствора для инфузий

Соответствующий объем концентрата, исходя из расчета, что 1 мг препарата содержится в 0,023 мл концентрата, для достижения желаемой дозы извлекают из флакона. Перед внутривенной инфузией, с соблюдением правил асептики, концентрат следует разбавить 5% раствором декстрозы до объема не менее 200 мл.

Применение других растворителей не допускается.

Оставшийся во флаконе неиспользованный лекарственный препарат в любом количестве подлежит утилизации.

Утилизация

Весь неиспользованный остаток лекарственного средства или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными нормативными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Р-Фарм», Россия
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37
+7 (495) 956 79 38
info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:
АО «Р-Фарм», Россия,
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп. 1
Тел.: +7 (495) 956-79-37
+7 (495) 956 79 38
info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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