

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ВИБАТИВ, 750 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: телаванцин.

Каждый флакон содержит 750 мг телаванцина (в виде гидрохлорида).

Каждый мл раствора после восстановления содержит 15 мг телаванцина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

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

Телаванцин показан для лечения:

- осложненных инфекций кожи и мягких тканей,
- нозокомиальной пневмонии (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослым пациентам препарат назначается в дозе 10 мг/кг каждые 24 часа.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, его клинического и бактериологического течения. На основании проведенных клинических исследований рекомендуется следующая продолжительность терапии телаванцином:

- *Осложненные инфекции кожи и мягких тканей* - от 7 до 14 дней;
- *Нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию)* - длительность терапии от 7 до 21 дня.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не наблюдается клинически значимых возрастных различий в фармакокинетике телаванцина. Таким образом, не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов, за исключением таковых с клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением почечной функции требуется коррекция дозы (см. таблицу 1).

Таблица 1. Коррекция дозы препарата ВИБАТИВ у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)*	Режим дозирования препарата ВИБАТИВ
>50	10 мг/кг каждые 24 часа
30-50	7,5 мг/кг каждые 24 часа
10-30	10 мг/кг каждые 48 часов

* Рассчитывается с использованием формулы Кокрофта-Голта и идеальной массы тела. Использовать показатель актуальной массы тела в случае, если она меньше идеальной.

В настоящее время недостаточно данных для рекомендаций по дозировке препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Способ применения

Препарат ВИБАТИВ вводится внутривенно капельно путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут.

Ввиду отсутствия клинических данных о совместном применении телаванцина с другими препаратами для внутривенного введения, не следует добавлять во флакон с препаратом или вводить одновременно через одну инфузионную систему другие лекарственные средства. Если для последующего введения других лекарственных средств используется та же инфузионная система, она должна быть промыта 5 % раствором декстрозы или 0,9 % раствором натрия хлорида, или раствором Рингер-лактат.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к телаванцину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая почечная недостаточность.
- Терминальная стадия почечной недостаточности.
- Одновременное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия, так

как активированное частичное тромбопластиновое время продлевается от 0 до 18 часов после введения телаванцина.

- Детский возраст до 18 лет.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- *При нарушении функции почек:*
 - пациенты с почечной недостаточностью при КК менее 50 мл/мин и более 10 мл/мин,
 - пациенты, получающие сопутствующую терапию нефротоксичными лекарственными препаратами,
 - пациенты с сопутствующими заболеваниями, часто сопровождающимися нарушением функции почек (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и т.д.).
- *Удлинение интервала QT:* следует применять препарат с осторожностью у пациентов с нарушениями внутрисердечной проводимости. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT;
- препарат следует применять с осторожностью у пациентов с известной *гиперчувствительностью к ванкомицину.*

Особые указания

- У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушений функции почек ($\text{КК} \leq 50$ мл/мин), которые получали лечение препаратом ВИБАТИВ по поводу нозокомиальной (внутрибольничной) пневмонии, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, в клинических исследованиях отмечался повышенный риск летального исхода по сравнению с пациентами, получающими терапию ванкомицином. Возможность применения препарата ВИБАТИВ у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушений функции почек ($\text{КК} \leq 50$ мл/мин) следует рассматривать лишь в случае, если ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск для пациента. По этой причине противопоказано применение телаванцина у пациентов с ранее существовавшей острой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности.
- У пациентов с умеренно-тяжелой почечной недостаточностью и показателем клиренса креатинина ≤ 50 мл/мин, отмечалось снижение эффективности терапии телаванцином по

сравнению с ванкомицином. Необходимо учитывать степень почечной недостаточности при выборе антибактериальной терапии у данной популяции пациентов.

- *Нефротоксичность*: наблюдались случаи впервые выявленного нарушения функции почек и прогрессирования уже имеющегося. У всех пациентов, применяющих препарат ВИБАТИВ, следует контролировать функцию почек (концентрацию сывороточного креатинина и количество выделяемой мочи) по крайней мере в первые 3-5 дней терапии – ежедневно, затем - каждые 48-72 часа. Начальная доза и коррекция режима дозирования должны определяться на основании расчетного или измеренного клиренса креатинина. Если функция почек значительно снизилась во время лечения, следует оценить целесообразность продолжения применения препарата ВИБАТИВ.

Для планового мониторинга функции почек рекомендовано использовать определение концентрации креатинина в сыворотке крови или расчетный клиренс креатинина.

- *Общие нарушения и нарушения в месте введения*. При терапии телаванцином возможны реакции в месте введения. Быстрое внутривенное введение противомикробных лекарственных препаратов класса гликопептидов может привести к развитию реакций типа синдрома «красного человека», включая приливы в верхней части тела, крапивницу, зуд или сыпь. Прекращение или замедление инфузии ведет к разрешению реакции. Для уменьшения вероятности развития инфузионных реакций, препарат следует вводить не менее, чем в течение 1 часа.

- *Реакции гиперчувствительности*. После введения первой или последующей дозы телаванцина возможно развитие серьезных, иногда приводящих к летальному исходу, реакций гиперчувствительности, включая анафилактические. Телаванцин следует отменить при появлении кожной сыпи или других признаков развития реакции гиперчувствительности. Телаванцин - это полусинтетическое производное ванкомицина, и неизвестно как пациенты с гиперчувствительностью к ванкомицину будут реагировать на введение телаванцина. В связи с этим, у пациентов с известной гиперчувствительностью к ванкомицину, телаванцин следует применять с осторожностью.

- *Удлинение интервала QT*. Клинические исследования по изучению влияния телаванцина на интервал QT в сравнении с растворителем и моксифлоксацином (400 мг) показали, что введение препарата в дозе 7,5 мг/кг и 15 мг/кг в течение 3-х дней приводило к увеличению QT с F (с поправкой по формуле Фридерика) на 4,1 и 4,5 мсек соответственно по сравнению с 9,2 мсек (для моксифлоксацина). Следует с осторожностью применять телаванцин для лечения пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых известны эффекты удлинения интервала QT. Кроме

того, следует с осторожностью применять телаванцин для лечения пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, известным удлинением интервала QT, декомпенсированной сердечной недостаточностью или тяжелой гипертрофией левого желудочка. Пациенты с этими состояниями не включались в клинические исследования телаванцина.

- Как и другие гликопептиды, телаванцин может оказывать токсическое влияние на органы слуха. Следует тщательно мониторировать состояние пациентов, у которых во время лечения телаванцином проявились признаки нарушения слуха или вестибулярного аппарата. Пациенты, применяющие телаванцин в сочетании или после применения других лекарственных средств с известным ототоксическим потенциалом, должны тщательно наблюдаться, и при ухудшении слуха должна быть оценена целесообразность применения телаванцина.
- *Колит, вызванный Clostridium difficile*. При применении препарата, как во время терапии, так и через 2-3 недели после прекращения лечения возможно развитие диареи, вызванной *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит). Может проявляться в различных формах от легкой диареи до тяжелого псевдомембранозного колита. В случае развития диареи следует проводить тщательную диагностику и оценку связи с проводимым лечением. В легких случаях достаточно отмены лечения, в тяжелых случаях показаны возмещение потери жидкости, электролитов и белка и медикаментозная терапия. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника.
- *Влияние на коагулограмму*. Применение телаванцина влияет на ряд показателей коагулограммы, в том числе протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В клинических исследованиях не отмечалось повышения риска кровотечений. Телаванцин не влияет на агрегацию тромбоцитов. Более того, не наблюдалось и гиперкоагуляции; у здоровых добровольцев, применявших телаванцин, отмечался нормальный уровень D-димера и продуктов деградации фибрина.
- Телаванцин влияет на результаты применения методов качественного определения белка в моче с использованием тест-полосок (например, основанных на применении пирогаллола красного-молибдата). А результаты применения тестов по определению микроальбуминурии в моче не зависят от исследуемого лекарственного препарата и могут применяться для мониторинга протеинурии в ходе лечения.
- *Совместная антибиотикотерапия*. Телаванцин действует только на грамположительные бактерии. При полимикробных инфекциях, когда предполагаются грамотрицательные и/или определенные типы анаэробных микроорганизмов, телаванцин

следует применять совместно с другими антибактериальными препаратами, активными в отношении этих возбудителей.

Особые группы пациентов

Женщины детородного возраста

До начала терапии телаванцином необходимо проводить сывороточный тест на беременность.

Пациенты пожилого возраста

Не наблюдается клинически значимых возрастных различий в фармакокинетике телаванцина. Таким образом, не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов, за исключением таковых с клиренсом креатинина ≤ 50 мл/мин.

Половые различия

Клинически значимых различий фармакокинетики телаванцина, связанных с полом, не отмечено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях на здоровых добровольцах фармакокинетика телаванцина не подвергалась значительному изменению при одновременном применении азтреонама или пиперациллина+тазобактама. Кроме того, телаванцин не влияет на фармакокинетику азтреонама или пиперациллина+тазобактама. На основании данных о фармакокинетических свойствах не ожидается взаимодействий с другими бета-лактамами, клиндамицином, метронидазолом или фторхинолонами.

Телаванцин не оказывал эффекта на фармакокинетику мидазолама (для внутривенного введения), который является чувствительным субстратом для изофермента CYP3A4. В экспериментах *in vitro* было показано, что телаванцин не влияет на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 2D6. Не ожидается значимых взаимодействий телаванцина с ингибиторами или индукторами системы изоферментов CYP450.

Телаванцин может повлиять на достоверность тестов, используемых для мониторингирования свертывающей системы крови, когда тесты проводятся с использованием образцов, забранных между 0 и 18 часами после введения телаванцина при назначении пациентам, вводимого один раз в 24 часа. Образцы крови для коагуляционных тестов следует забирать по возможности до введения следующей дозы телаванцина или использовать тест, на который телаванцин не оказывает влияние (см. таблицу 2).

Таблица 2. Потенциальное влияние телаванцина на коагуляционные тесты

Тесты, на которые телаванцин оказывает влияние	Тесты, на которые телаванцин не оказывает влияние
Протромбиновое время/международное нормализованное отношение Активированное частичное тромбопластиновое время Активированное время свертывания Анализ коагуляции, основанной на активности X фактора	Тромбиновое время Время свертывания цельной крови по Ли-Уайту Агрегационная способность тромбоцитов Хромогенный анализ анти-Ха фактора Хромогенный (функциональный) анализ X фактора Время кровотечения D-димер Продукты деградации фибрина

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата ВИБАТИВ противопоказано при беременности, так как отсутствует клинический опыт применения препарата у беременных. В исследованиях эмбрио- и фетотоксичности у животных отмечались дефекты развития плода и повышение частоты преждевременного прерывания беременности, что свидетельствует о потенциальном негативном влиянии на плод у человека.

Наличие беременности у женщин детородного возраста устанавливается до начала применения препарата ВИБАТИВ. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения.

Лактация

Не установлено, экскретируется ли телаванцин с грудным молоком. Экскреция телаванцина с молоком у животных не изучалась. Решение о прекращении или продолжении терапии телаванцином должно приниматься с учетом преимуществ кормления грудью для ребенка и преимуществ терапии телаванцином для женщины.

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

Специальные исследования влияния телаванцина на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. При применении препарата могут возникать головокружение, сонливость, спутанность сознания и нечеткость зрения, что может влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми часто сообщаемыми нежелательными реакциями, связанными с применением препарата (возникавшими у >1 % пациентов), были грибковые инфекции, бессонница, дисгевзия, головная боль, головокружение, тошнота, запор, диарея, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, зуд, сыпь, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови, отклонения со стороны мочи (пенистая моча), усталость и озноб.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице 3 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).

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто Нечасто	Грибковые инфекции Псевдомембранозный колит Инфекции мочевых путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия Лейкопения Тромбоцитемия Тромбоцитопения Эозинофилия Нейтрофильный лейкоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто Частота неизвестна	Гиперчувствительность Анафилаксия
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Снижение аппетита Гипергликемия Гиперкалиемия Гипогликемия Гипокалиемия Гипомагниемия
Психические нарушения	Часто Нечасто	Бессонница Возбуждение Тревога Спутанное состояние Депрессия

Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто Часто Нечасто	Дистония Головная боль Головокружение Агевзия Мигрень Парестезия Паросмия Сонливость Тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Раздражение глаз Нечеткое зрение
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто Редко	Шум в ушах Глухота
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Стенокардия Фибрилляция предсердий Брадикардия Хроническая сердечная недостаточность Удлинение интервала QT Ощущение сердцебиения Синусовая тахикардия Наджелудочковая экстрасистолия Желудочковая экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гиперемия Повышение артериального давления Снижение артериального давления Флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ Икота Заложенность носа Боль в глоточно-гортанной области
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто Часто Нечасто	Тошнота Запор Диарея Рвота Боль в животе Сухость во рту Диспепсия Метеоризм Снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто	Зуд Сыпь Эритема Отек лица Гипергидроз Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	Нечасто	Боль в суставах Боль в спине

соединительной ткани		Мышечные судороги Боль в мышцах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто Нечасто	Острая почечная недостаточность Пенистая моча Олигурия Поллакиурия Нарушение функции почек Изменение запаха мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто Нечасто	Усталость Озноб Астения Реакции в месте введения Недомогание Несердечная боль в груди Периферический отек Боль Пирексия Синдром «красного человека»
Лабораторные и инструментальные данные	Часто Нечасто	Повышение активности аламинотрансферазы Повышение активности аспартатаминотрансферазы Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови Гематурия Микроальбуминурия Повышение международного нормализованного отношения

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

У здоровых добровольцев, получавших телаванцин в дозе 15 мг/кг, наблюдались с большей частотой такие нежелательные побочные реакции как дисгевзия, тошнота, рвота, покраснение в месте введения, головная боль, макулезная сыпь и синдром «красного человека».

Лечение

В случае передозировки применение телаванцина должно быть прекращено и назначено поддерживающее лечение, направленное на поддержание клубочковой фильтрации, сопровождающееся мониторингом функции почек.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности после однократного введения телаванцина в дозе 7,5 мг/кг около 5,9 % введенной дозы телаванцина было выделено в диализат через 4 часа гемодиализа. Однако информация об эффективности применения гемодиализа при передозировке отсутствует.

Клиренс телаванцина посредством непрерывной вено-венозной гемофильтрации (НВВГ) оценивали в исследовании *in vitro*. Телаванцин выводился посредством НВВГ, и клиренс телаванцина повышался с повышением скорости ультрафильтрации. Однако влияние НВВГ на клиренс телаванцина не оценивалось в клинических исследованиях, следовательно, клиническая значимость этих данных и возможность применения НВВГ при передозировке неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01XA03

Механизм действия

Телаванцин является полусинтетическим антибактериальным препаратом группы липогликопептидов, обладающим зависимым от концентрации бактерицидным действием против чувствительных грамположительных бактерий. Телаванцин ингибирует биосинтез клеточной стенки путем связывания с предшественниками пептидогликана поздних стадий, включая липид II. Телаванцин также связывается с бактериальной мембраной, нарушая ее барьерную функцию.

Фармакодинамические эффекты

Было показано, что телаванцин активен в отношении большинства штаммов следующих грамположительных микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и при терапии инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Enterococcus faecalis* (только штаммы, чувствительные к ванкомицину), *Streptococcus agalactiae*, группа *Streptococcus anginosus* (включая *S.anginosus*, *S.intermedius* и *S.constellatus*), *Streptococcus pyogenes*. По результатам исследований *in vitro*, постантибиотический эффект телаванцина длится от 1 до 6 часов.

В отношении более чем 90 % таких грамположительных микроорганизмов как *Enterococcus faecium* (только изоляты, чувствительные к ванкомицину), *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus equisimilis*, *Staphylococcus epidermidis*, уровни минимальной подавляющей концентрации (МПК) были ниже или эквивалентны порогу чувствительности к телаванцину родственных видов в исследованиях *in vitro*. Клиническая эффективность телаванцина в лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, не изучалась.

Некоторые штаммы *Enterococcus spp.*, устойчивые к ванкомицину, характеризуются сниженной чувствительностью к телаванцину в условиях *in vitro*.

Телаванцин активен только против грамположительных бактерий. При предполагаемых или выявленных смешанных инфекциях вызванных грамотрицательными и/или определенными типами анаэробных бактерий, препарат телаванцин должен применяться в сочетании с другими соответствующими антибактериальными средствами.

5.2. Фармакокинетические свойства

У здоровых добровольцев фармакокинетика телаванцина при однократном внутривенном введении в дозе 5-12,5 мг/кг и многократном – в дозе 7,5-15 мг/кг один раз в сутки в течение 7 дней была линейной. Равновесные концентрации достигались на третьи сутки введения препарата.

Средние значения фармакокинетических параметров телаванцина (при режиме дозирования 10 мг/кг каждые 24 часа) после проведения однократной и многократных 60-минутных внутривенных инфузий приведены в таблице 4.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры телаванцина у взрослых добровольцев при применении в дозе 10 мг/кг

	Однократная инфузия (n=42)	Многократные инфузии (n=36)
C_{max} (мкг/мл)	93,6 ± 14,2	108 ± 26

AUC _{0-∞} (мкг*ч/мл)	747 ± 125	780 ± 125
AUC _{0-24h} (мкг*ч/мл)	666 ± 107	780 ± 125
t _{1/2} (ч)	8,0 ± 1,5	8,1 ± 1,5
Cl (мл/ч/кг)	13,9 ± 2,9	13,1 ± 2,0
V _{ss} (мл/кг)	145 ± 23	133 ± 24

C_{max} - средняя максимальная концентрация в плазме крови

AUC - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»

t_{1/2} - период полувыведения

Cl - клиренс

V_{ss} - кажущийся объем распределения в равновесном состоянии

¹ - данные отсутствуют.

Телаванцин продемонстрировал линейную фармакокинетику в дозах до 15 мг/кг при ежедневной 60-минутной внутривенной инфузии в течение 7 суток у здоровых добровольцев. Средняя максимальная концентрация телаванцина (C_{max}) составляла до 108±26 мкг/мл в стационарном состоянии при дозе 10 мг/кг ежедневно один раз в сутки, вводимой в течение 1 ч (t_{max}) и затем падала до значения 8,55±2,84 мкг/мл (C_{24ч}). Средняя AUC₀₋₂₄ ± стандартное отклонение составило 780±125 мкг/ч/мл. Телаванцин характеризуется малым объемом распределения. В дозе 10 мг/кг средний кажущийся объем распределения (V_{ss}) составляет в среднем 133±24 мл/кг после многократного введения, соответствуя приблизительно 10 л для человека с массой тела 75 кг. Эти данные показывают, что телаванцин не распределяется экстенсивно. Телаванцин – это препарат с низким клиренсом, составляющим 13,1±2,0 мл/ч/кг у пациентов с нормальной функцией почек, что соответствует общему CL приблизительно 1 л/ч у субъекта с массой тела 75 кг. В сочетании с малым V_{ss} это объясняет значение периода полувыведения (t_{1/2}), приблизительно равное 8 ч.

Распределение

Кажущийся объем распределения телаванцина в стационарном состоянии у здоровых добровольцев составляет около 133 мл/кг.

Связывание с белками плазмы крови человека (преимущественно с сывороточными альбуминами) составляет около 90 %, не изменяясь у пациентов с нарушениями функций почек и печени.

После введения препарата здоровым добровольцам в дозе 10 мг/кг один раз в день в течение 3 дней, концентрация телаванцина в жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже и в альвеолярных макрофагах, превышала МПК₉₀ золотистого стафилококка (0,5 мкг/мл) в течение более 24 часов после введения препарата.

Концентрации телаванцина в коже у здоровых добровольцев после 3 суток введения

препарата в дозе 7,5 мг/кг составляла 40 % от концентрации в плазме крови.

Биотрансформация

Ни один из изоферментов CYP 450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 4A11) не продемонстрировал способности метаболизировать телаванцин.

В исследовании баланса массы у добровольцев-мужчин были идентифицированы 3 гидроксилированных метаболита телаванцина (преимущественно THRХ-651540), составляющие <10 % от концентрации препарата в моче и <2 % - в плазме крови. АUC преобладающего метаболита (THRХ-651540) составляла приблизительно 2-3 % АUC телаванцина.

Элиминация

Почечная экскреция является основным путем выведения телаванцина. У здоровых молодых добровольцев после инфузии телаванцина приблизительно 76 % введенной дозы выводилось почками, и менее 1 % дозы было выведено кишечником. Телаванцин, в основном, выводится в неизмененном виде (~82 %). Период полувыведения у лиц с нормальной функцией почек составляет около 8 часов.

Так как почечная экскреция является основным путем выведения, то необходима коррекция дозы у пациентов с КК менее 50 мл/мин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилбетадекс

Маннитол

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

4 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор во флаконе следует хранить не более 4 часов в условиях комнатной температуры (от 15 до 25 °С) или не более 72 часов - в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

После разбавления

Разведенный (дозированный) препарат в пакетах для инфузий следует хранить не более 4 часов в условиях комнатной температуры (от 15 до 25 °С) или не более 72 часов - в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. Следует учитывать, что общее время хранения во флаконе и инфузионном пакете не должно превышать 4 часов в условиях комнатной температуры и 72 часов - в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке из картона) в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 750 мг телаванцина (в виде телаванцина гидрохлорида) во флакон вместимостью 50 мл из стекла (тип I USP), укупоренный силиконизированной пробкой из бутилового каучука, обжатый алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку из картона по ГОСТ 32096-2013 или импортного.

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

Приготовление раствора для инфузий

Растворы готовят, соблюдая правила асептики!

Перед применением препарат восстанавливают и разводят до необходимой концентрации.

Восстановление

К содержимому флакона добавляют 45 мл 5 % стерильного раствора декстрозы для инъекций, стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Для уменьшения вспенивания при приготовлении раствора, следует медленно вводить растворитель из шприца во флакон с препаратом за счет присасывающего давления вакуума во флаконе. Не следует прикладывать усилие для введения растворителя во флакон. Не следует встряхивать флакон с раствором.

Для растворения препарата, как правило, требуется менее 2 минут (в редких случаях – до 20 минут). Следует внимательно проверить раствор на отсутствие нерастворенного остатка.

Если герметичность флакона была нарушена (о чем свидетельствует отсутствие присасывающего давления при введении в него растворителя), такой флакон использовать нельзя.

В результате восстановления получается раствор с концентрацией телаванцина 15 мг/мл (общий объем приблизительно 50 мл).

Приготовление раствора для инфузий

Для вычисления объема восстановленного раствора телаванцина, может быть использована следующая формула:

Доза телаванцина (мг) = 10 мг/кг (или 7,5 мг/кг) x масса тела пациента (в кг).

Объем восстановленного раствора (мл) = доза телаванцина (мг) / 15 мг/мл

При применении телаванцина в дозе от 150 до 800 мг необходимый объем растворителя для предварительного разведения перед введением составляет от 100 до 250 мл. Дозы менее 150 мг или более 800 мг должны быть разведены до достижения итоговой концентрации от 0,6 до 8 мг/мл.

Избегайте встряхивания раствора при его разведении!

Вводить можно только прозрачный раствор.

Флакон одноразового использования. Неиспользованное содержимое флакона уничтожить.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: 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 ВИБАТИВ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>