

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Биазедта, 300 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Биазедта, 600 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: биапенем.

Биазедта, 300 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 300 мг биапенема.

1 мл раствора после восстановления (концентрата) содержит 30 мг биапенема.

Биазедта, 600 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит: 600 мг биапенема.

1 мл раствора после восстановления (концентрата) содержит 30 мг биапенема.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Биазедта показан к применению у взрослых для лечения следующих заболеваний, вызванных чувствительными к биапенему микроорганизмами:

- пневмония;
- инфекции мочевыводящей системы (осложнённый цистит, пиелонефрит);
- перитонит;
- хронические респираторные заболевания.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента.

Обычно суточная доза препарата Биазефта составляет 600 мг, разделённая на 2 введения каждые 12 ч, внутривенно капельно в течение 30-60 минут. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг.

Продолжительность терапии препаратом не должна превышать минимально необходимый срок для лечения заболевания.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью, тщательно контролируя состояние пациента; при необходимости уменьшить дозу или увеличить интервал между введениями. Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется введение препарата Биазефта 1 раз в сутки (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста препарат Биазефта следует применять с осторожностью. Необходим контроль за состоянием пациента и адекватный подбор дозы и интервала между введениями препарата (см. разделы 5.2. и 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Биазефта у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Биазефта предназначен только для внутривенного инфузионного введения.

Инструкции по восстановлению и разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к биапенему, другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжелые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактамную структуру (т.е. к пенициллинам, цефалоспорином).
- Одновременное применение с препаратами вальпроевой кислоты.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Перед началом лечения следует установить наличие в анамнезе у пациента аллергических реакций на биапенем, другие карбапенемовые антибиотики и другие бета-лактамные антибиотики, а также других форм аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница). Имеются данные о частичной перекрестной аллергии между карбапенемами

и другими бета-лактамными антибиотикам – пенициллинами и цефалоспорины. Перед применением препарата необходимо приготовить средства экстренной помощи, необходимые в случае развития аллергических реакций. Пациент должен находиться в состоянии покоя от начала до окончания процедуры инфузии. При этом необходимо тщательно контролировать состояние пациента, особенно непосредственно после начала введения препарата. В случае развития аллергической реакции (включая такие симптомы как, дискомфорт, неприятные ощущения во рту, свистящее дыхание, головокружение, позывы к дефекации, шум в ушах, потоотделение) введение препарата прекращают и принимают соответствующие меры. Серьезные анафилактические реакции требуют незамедлительного введения адреналина. При необходимости следует применить кислород, глюкокортикоиды и поддерживать дыхательную функцию (включая интубацию). При применении карбапенемов сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый конъюнктивально-слизистокожный синдром. В случае возникновения таких симптомов как лихорадка, эритема, зуд, гиперемия глаз, стоматит и другие, следует прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

При наличии у пациента или его ближайших родственников бронхиальной астмы, предрасположенности к аллергическим реакциям (сыпь, крапивница и т.д.) препарат следует применять с осторожностью.

Интерстициальная пневмония

Во время лечения необходим тщательный контроль за состоянием пациента. В случае возникновения таких симптомов как лихорадка, кашель, одышка при физической нагрузке, затруднённое дыхание следует как можно скорее провести рентгенографию органов грудной клетки. При наличии признаков интерстициальной пневмонии, эозинофильной инфильтрации легких следует прекратить применение препарата, назначить соответствующее лечение, включая глюкокортикоиды.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

При применении практически всех антибактериальных препаратов широкого спектра действия возможно возникновение диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDAD - *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея), которая может протекать как в легкой форме, так и в тяжелой, вплоть до летального исхода.

При возникновении диареи во время лечения препаратом Биазефта необходимо подтвердить диагноз CDAD. Следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития CDAD, поскольку регистрировались случаи её возникновения спустя более двух месяцев после прекращения применения антибактериальных препаратов. При подозрении

или подтверждении CDAD необходимо прекратить применение антибактериальных препаратов, кроме тех, которые назначены для подавления *Clostridium difficile*. Применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника, противопоказано.

Развитие бактериальной резистентности и суперинфекции

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности биапенема, в клинической практике препарат Биазефта следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано чувствительными к биапенему микроорганизмами, и применение препарата должно быть ограничено минимальным курсом, необходимым для лечения заболевания.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов на предмет возможности развития суперинфекции и предпринимать соответствующие меры в случае ее развития.

Центральная нервная система

На фоне применения карбапенемов, в том числе биапенема, сообщалось о возникновении судорог и других симптомов со стороны центральной нервной системы. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Биазефта у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, предрасполагающими к возникновению судорог и снижающими порог судорожной активности, с эпилепсией в анамнезе, а также у пациентов с нарушениями функции почек. В период лечения необходим тщательный контроль за состоянием пациента. В случае возникновения симптомов со стороны центральной нервной системы следует немедленно прекратить применение препарата и принять соответствующие меры.

Нарушение функции печени

Вследствие риска развития нарушения функции печени (повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха, фульминантный гепатит) при применении препарата необходимо контролировать состояние пациента и периодически проводить лабораторные исследования функции печени. В случае возникновения данных симптомов следует немедленно прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Нарушение функции почек

В период лечения необходим тщательный контроль за состоянием пациента и периодическое проведение лабораторных исследований функции почек. У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью препарат Биазефта следует применять с осторожностью, при необходимости следует уменьшить дозу или увеличить интервал между введениями. Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется введение препарата Биазефта 1 раз в сутки. В случае обнаружения отклонений (острая почечная

недостаточность и другие тяжёлые нарушения функции почек) следует немедленно прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Нарушения со стороны системы кроветворения

В период лечения необходим тщательный контроль состояния пациента и периодическое проведение лабораторных исследований крови. В случае обнаружения отклонений (агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия) следует прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста препарат Биазефта следует применять с осторожностью, тщательно наблюдая за состоянием. Требуется адекватный подбор дозы и интервала между введениями препарата. Необходимо учитывать повышенный риск возникновения побочных эффектов (так как у пожилых людей многие физиологические функции организма снижены) и повышенную склонность к кровотечениям в результате дефицита витамина К.

У пациентов с затрудненным глотанием, находящихся на парентеральном питании, у пациентов с неудовлетворительным общим состоянием здоровья препарат применяется с осторожностью. Требуется тщательный мониторинг состояния пациента (могут возникнуть симптомы дефицита витамина К).

Влияние на лабораторные показатели

При применении препарата Биазефта возможно получение ложноположительных результатов при определении концентрации глюкозы в моче при использовании реактивов Бенедикта, Фелинга или Клинитеста. При применении препарата Биазефта возможно выявление ложноположительной пробы Кумбса.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение карбапенемов, включая биापеном, с вальпроевой кислотой приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови до субтерапевтического значения, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Одновременное применение биапенема и препаратов вальпроевой кислоты противопоказано.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения биапенема у женщин во время беременности не изучалась. Поэтому применение препарата во время беременности допустимо только в том случае, если возможная польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

В доклинических исследованиях было установлено, что биापеном проникает в грудное молоко. В случае необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований влияния биапенема на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Тем не менее, следует принимать во внимание, что при применении препарата Биазефта возможны нежелательные реакции, которые могут влиять на скорость психомоторных реакций, способность управления транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе клинических исследований биапенема с участием 2348 пациентов нежелательные реакции были зарегистрированы у 64 пациентов (2,7 %). Наиболее часто нежелательные реакции включали сыпь (1,0 %), диарею или неоформленный стул (0,7 %). Отклонения в результатах лабораторных анализов среди 2287 пациентов наблюдались в 304 случаях (13,3%). Наиболее частыми из них были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 114 случаях, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 93 случаях, эозинофилия в 77 случаях.

В ходе пострегистрационного исследования было зарегистрировано 208 случаев возникновения нежелательных реакций (включая отклонения результатов лабораторных анализов) среди 1700 пациентов, участвовавших в исследовании (12,2 %). Наиболее частыми из них были нарушение функции печени в 77 случаях (4,5 %), повышение активности АЛТ в 45 случаях (2,6%), повышение активности АСТ в 40 случаях (2,4 %), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 13 случаях (0,8 %), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 12 случаях (0,7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированные по системно-органным классам и по частоте развития согласно классификации ВОЗ: 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 1.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	частота неизвестна	стоматит, грибковые суперинфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	базофилия, тромбоцитоз, эритроцитопения, снижение гематокрита, нейтрофилия, снижение содержание гемоглобина, лимфоцитоз, моноцитоз
	редко	увеличение протромбинового времени
	частота неизвестна	агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	Эозинофилия
	редко	Шок
	частота неизвестна	анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	частота неизвестна	симптомы дефицита витамина К (гипопротромбинемия, склонность к кровотечениям), симптомы дефицита витамина группы В (глоссит, стоматит, снижение аппетита, неврит)
Нарушения со стороны нервной системы	редко	ощущение онемения
	частота неизвестна	судороги, нарушение сознания
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и Средостения	редко	приступ астмы, интерстициальная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	тошнота, диарея, повышение активности амилазы
	редко	рвота, сниженный аппетит, боль в животе
	частота неизвестна	псевдомембранозный колит, тяжёлый колит, сопровождающийся кровавым стулом
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, гамма-глутамилтрансферазы, ЩФ, лейцинаминопептидазы (ЛАП), желтуха, повышение концентрации билирубина
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	зуд, сыпь
	редко	Крапивница
Нарушения со стороны	нечасто	повышение концентрации азота мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови

почек и мочевыводящих путей	редко	повышение в моче концентрации N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (NAG) и β2- микроглобулина, протеинурия, острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	гиперкалиемия, лихорадка
	редко	головная боль, боль в груди, общее недомогание
	частота неизвестна	Отек

Нежелательные реакции, характерные для антибиотиков-карбапенемов: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, острый конъюнктивально-слизистокожный синдром, синдром Стивенса-Джонсона, гемолитическая анемия, тромбофлебит, эозинофильная инфильтрация легких, фульминантный гепатит.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных нежелательных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу.

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)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки биापенема не зарегистрировано. Риск возникновения передозировки возможен у пациентов с нарушением функции почек. При этом возможно развитие одной или нескольких побочных реакций (см. раздел 4.8.).

Лечение

В случае передозировки следует ориентироваться на клиническую картину и проводить

симптоматическую поддерживающую терапию. Около 90 % биापенема выводится из крови во время гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; карбапенемы.

Код АТХ: J01DH05.

Механизм действия

Биапенем, как и другие бета-лактамы антибиотиков, ингибирует синтез муреина (пептидогликана), формирующего клеточную стенку бактерий, и вызывает гибель бактериальной клетки.

Биапенем – антибиотик класса карбапенемов, предназначен для парентерального применения, имеет большую устойчивость к дегидропептидазе-1 (ДПП-1) человека (за счет 1β-метильной группы в положении C1).

Фармакодинамические эффекты

Биапенем оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивую к имипенему, меропенему, цефтазидиму, офлоксацину, гентамицину, и *Bacteroides fragilis*.

Биапенем имеет высокую аффинность к различным пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ): ПСБ1 и ПСБ4 метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), а также ПСБ2 и ПСБ4 *E.coli* и *P.aeruginosa*. Биапенем продемонстрировал выраженный пост-антибиотический эффект (т.е. подавление микробного роста после того, как концентрации лекарственного средства снизились ниже МПК (минимальная подавляющая концентрация) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Резистентность

Механизм развития резистентности к биапенему не изучался.

Критерии чувствительности

Национальный Комитет по Клиническим Лабораторным Стандартам (NCCLS) не установил МПК для биапенема. Однако, были предложены МПК ≤ 4 мг/л и > 8 мг/л для чувствительных и резистентных аэробных бактерий соответственно.

Таблица 2. Значения МПК₉₀ (минимальная концентрация, подавляющая 90 % штаммов микроорганизмов), полученные в исследованиях *in vitro*

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л
---------------	--------------------------

Грамотрицательные аэробные микроорганизмы	
<i>Escherichia coli</i>	0.03 – 0.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.12 – 0.78
<i>Morganella morganii</i>	1.56 – 2
<i>Proteus mirabilis</i>	0.39 – 3.13
<i>Citrobacter freundii</i>	0.12 – 0.78
<i>Serratia spp.</i> , включая <i>S. marcescens</i>	0.5 – 8 мг/л
<i>Providencia rettgeri</i>	свыше 8 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.06 – 0.12
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 – 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.5 – 16 (медианное значение: 8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.5
Грамположительные аэробные микроорганизмы	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.06 - 0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0.006 - 0.03
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы (MSSA)	≤ 0.06 - 0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллин-резистентные штаммы (MRSA)	32 - 118
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≤ 0.12 - 1
<i>Streptococcus spp.</i> метициллин-чувствительные коагулазоотрицательные	≤ 0.5 - 2
<i>Enterococcus faecalis</i>	3.1 - 16
<i>Enterococcus faecium</i>	выше 128
Анаэробные микроорганизмы	
<i>Bacteriodes fragilis</i>	8
<i>Prevotella spp.</i>	8
<i>Fusobacterium spp.</i>	8
<i>Clostridium spp.</i>	8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	8

В следующей таблице приведены данные по бактериологической эффективности, полученные в ходе клинических исследований.

Таблица 3. Бактериологическая эффективность по результатам клинических исследований.

Патогены		Уровень эрадикации	
		Количество штаммов	%
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>S.aureus</i>	17/22	77,3
	<i>S.epidermidis</i>	13/15	86,7

	Коагулазонегативные стафилококки	18/18	100
<i>Streptococcus spp.</i>		46/46	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		25/25	100
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. faecium</i>	39/47	83,0
	<i>E. avium</i>	4/4	-
	Прочие энтерококки	1/1	-
<i>Moraxella spp.</i>		6/6	100
<i>E. coli</i>		63/67	94,0
<i>Citrobacter spp.</i>		7/7	100
<i>Klebsiella spp.</i>		18/18	100
<i>Enterobacter spp.</i>		14/15	93,3
<i>Serratia spp.</i>		12/12	100
<i>Proteus spp.</i>		7/8	87,5
<i>H. influenzae</i>		16/21	76,2
<i>P. aeruginosa</i>		40/55	72,7
<i>Acinetobacter spp.</i>		3/3	-
<i>Peptostreptococcus spp.</i>		14/14	100
<i>Bacteroides spp.</i>		22/22	100
<i>Prevotella spp.</i>		23/24	95,8
<i>Fusobacterium spp.</i>		8/9	88,9

Эффективность препарата в отношении патогенов, перечисленных ниже, подтверждена опытом клинического применения:

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus spp.* (за исключением MRSA), *Streptococcus spp.*, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* (за исключением *E. faecium*).

Грамотрицательные аэробы: *Moraxella spp.*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Грамположительные анаэробы: *Peptostreptococcus spp.*

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Концентрация биापенема в плазме крови здоровых добровольцев (n=5) после однократной внутривенной инфузии в дозе 150 мг, 300 мг и 600 мг в течение 60 минут пропорционально зависела от дозы и была практически линейной.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры биापенема у здоровых добровольцев (среднее $\pm$ стандартное отклонение, n = 5).

Доза \ Параметр	C _{max} (мкг/мл)	T _{1/2β} (ч)	AUC (мкг/мл·ч)
150 мг	8,8 $\pm$ 0,9	0,97 $\pm$ 0,06	14,7 $\pm$ 0,8
300 мг	17,3 $\pm$ 2,2	1,03 $\pm$ 0,10	29,2 $\pm$ 4,8
600 мг	32,4 $\pm$ 2,3	1,04 $\pm$ 0,07	55,4 $\pm$ 6,0

C_{max} – максимальная концентрация; T_{1/2β} – период полувыведения, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время»

Аналогично, AUC возрастала с увеличением дозы практически линейным образом.

При повторной внутривенной инфузии препарата фармакокинетика практически полностью соответствовала таковой при однократной инфузии; кумуляция не наблюдалась.

Распределение

Биапенем демонстрирует минимальное связывание с белками плазмы (3,7 % после однократной дозы 300 мг). После внутривенного введения биапенем быстро и хорошо распределяется и проникает в большинство тканей (например, ткань легких, матка (миометрий, эндометрий), яичники) и жидкостей организма (например, мокрота, плевральный выпот, перитонеальная жидкость). Концентрация биапенема в мокроте в течение 6 часов после применения препарата составляла от 0,1 до 2,5 мкг/г. Максимальная концентрация биапенема при однократной внутривенной инфузии в дозе 300 мг (в промежутке от 0,5 до 2 ч после введения) составила: в экссудате малого таза – 9,6 мкг/мл, в перитонеальной жидкости – от 9 до 24 мг/л, в плевральном выпоте – от 4,4 до 9,5 мг/л, в интерстициальной жидкости – до 9,6 мг/л.

Биотрансформация

Метаболиты биапенема в плазме крови здоровых добровольцев не были обнаружены ни в одном из пяти случаев при однократной внутривенной инфузии в дозах 150 мг, 300 мг и 600 мг, а также при повторном введении в дозах 300 мг и 600 мг. При однократном и повторном введении, общее содержание метаболитов, выведенных почками, составило 9,7-23,4 %. Антибактериальной активностью данные метаболиты не обладали.

Элиминация

Биапенем выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и незначительное количество выводится кишечником. Почечный клиренс 6,63 л/ч. Средняя концентрация биапенема в моче здоровых добровольцев (n=5) через 0~2 часа после однократной внутривенной инфузии в дозах 150 мг, 300 мг и 600 мг в течение 60 минут составила 325,5 мкг/мл, 584,8 мкг/мл и 1105,1 мкг/мл, соответственно; через 8-12 часов – 2,4 мкг/мл, 4,7 мкг/мл и 21,4 мкг/мл, соответственно. Выведение биапенема почками в течение 0-12 часов составило 62,1 %, 63,4 % и 64,0 %, соответственно.

Почечная недостаточность

Исследование фармакокинетики при однократной внутривенной инфузии в дозе 300 мг в течение 60 минут у пациентов с нарушением функции почек (n=3) выявили задержку элиминации биапенема из плазмы крови.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры у пациентов с нарушенной функцией почек

Параметр Случай	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	AUC (мкг/мл·ч)
КК 23,1 мл/мин	25,6	2,28	68,0
КК 40,6 мл/мин	24,0	1,82	61,1
КК 49,4 мл/мин	12,8	1,95	46,6

КК – клиренс креатинина; $T_{1/2}$ – период полувыведения

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 50 мл/мин), получавших 300 мг биапенема течение 30 минут ежедневно два раза в сутки в течение 7 дней, кумуляция биапенема в плазме крови и моче не наблюдалась. У пяти пациентов с нарушением функции почек, требующих проведения гемодиализа, получавших перед началом проведения гемодиализа 300 мг биапенема внутривенно инфузионно в течение 60 минут, наблюдалась задержка элиминации биапенема из плазмы крови. Отмечалось влияние гемодиализа на профиль выведения препарата: в ходе гемодиализа отмечено двухфазное полувыведение биапенема с $T_{1/2} = 1,16$ и $3,33$ час. И напротив, при введении биапенема тем же пациентам в день, когда гемодиализ не проводился, отмечено моноэкспоненциальное выведение биапенема.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры у пациентов, находящихся на гемодиализе

Параметр Случай	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$T_{\max}$ (ч)	$T_{1/2}$ (ч)	AUC (мкг/мл·ч)
В ходе гемодиализа	$24,8 \pm 4,7$	$1,0 \pm 0,0$	$3,33 \pm 0,91$	$52,7 \pm 8,7$
Между процедурами гемодиализа	$19,0 \pm 4,7$	$1,2 \pm 0,4$	$3,92 \pm 1,09$	120 ± 29

$T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации

Около 90 % биапенема выводится из крови во время гемодиализа.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика биапенема у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Лица пожилого возраста

Сообщалось о связанных с возрастом изменениях фармакокинетического профиля биапенема после внутривенного введения однократных доз 300 мг и 600 мг у здоровых пожилых добровольцев (возраст от 65 до 75 лет и старше, $n = 10$). У пяти пожилых добровольцев в возрасте старше 75 лет (средний возраст 77,8 лет) величина AUC биапенема после каждого внутривенного введения препарата была значительно выше (44,6 и 91,9 мкг/мл·ч), чем величина AUC биапенема у молодых здоровых мужчин добровольцев (средний возраст 23 года) (26,6 и 66,1 мкг/мл·ч). Также сообщалось о связанных с возрастом изменениях величины почечного клиренса биапенема. Такие изменения фармакокинетики объясняются комбинацией сниженной функции почек и снижением массы тела у пожилых добровольцев. Важно, что связанные с возрастом измененные

отдельные фармакокинетические параметры незначительно отличались от таковых у пожилых добровольцев, имеющих нормальную почечную функцию для своего возраста.

Дети

Фармакокинетика биапенема у детей не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

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

С микробиологической точки зрения готовый к применению раствор подлежит немедленному использованию. Также готовый раствор может быть введен в течение 4 часов (при использовании в качестве растворителя 5 % раствора декстрозы) или 3 часов (при использовании в качестве растворителя 0,9 % раствора натрия хлорида) после восстановления при условии хранения/введения при температуре ниже 25 °С. Обеспечение условий хранения и введения является обязанностью пользователя.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 300 или 600 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 26 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми медицинскими бромкаучуковыми и обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками алюминиевыми с пластиковыми крышками типа «флип-офф».

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком вкладышем в пачке картонной.

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

Приготовление раствора для инфузий

Перед применением препарат во флаконе растворяют в 10 мл (для дозировки 300 мг) или 20 мл (для дозировки 600 мг) растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы).

Затем в асептических условиях переносят восстановленный раствор в инфузионный флакон, содержащий 90 мл (для дозировки 300 мг) и 80 мл (для дозировки 600 мг) аналогичного инфузионного растворителя для получения раствора концентрацией 3 мг/мл или 6 мг/мл.

Готовый раствор – прозрачная жидкость от бесцветного до слабожелтого цвета и не должен содержать видимых посторонних частиц.

Не рекомендуется использовать растворы биापенема с концентрацией, превышающей 6 мг/мл.

Срок годности и условия хранения растворов см. в разделе 6.3.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АЛСИГМА»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, проспект Науки, д. 33, стр. 2, оф. 20

Телефон: +7 495 128 67 28

Электронная почта: info@al-sigma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Агентство по фармаконадзору

«Фармкомплаенс»

117186, г. Москва, ул. Нагорная, д. 15-8, пом. I, оф. 61

Тел.: +7 (495) 142-24-87

Моб.: +7 (901) 369-45-95

e-mail: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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