

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

Цефтаролина фосамил, 400 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Цефтаролина фосамил, 600 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цефтаролина фосамил.

Цефтаролина фосамил, 400 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 400 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Каждый мл раствора после восстановления содержит 20 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Цефтаролина фосамил, 600 мг, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 600 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Каждый мл раствора после восстановления содержит 20 мг цефтаролина фосамила (в виде ацетата моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Порошок от желтовато-белого до светло-желтого цвета.

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

Препарат Цефтаролина фосамил показан к применению у новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых для лечения следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ);
- внебольничная пневмония (ВП).

Препарат Цефтаролина фосамил может применяться при лечении взрослых пациентов с вторичной бактериемией, ассоциированной с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонией. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать применение препарата Цефтаролина фосамил при лечении пациентов детского возраста с

вторичной бактериемией, ассоциированной с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонией.

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и пациенты детского возраста

Рекомендованная доза препарата Цефтаролина фосамил составляет 600 мг каждые 12 часов в виде внутривенной инфузии продолжительностью 5–60 минут (стандартная доза), с соответствующим снижением дозы для пациентов детского возраста.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы у взрослых с нормальной функцией почек – клиренс креатинина (КК) > 50 мл/мин:

Показания	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
<u>Стандартная доза^а</u>	600 мг	5–60 ^б /каждые 12 ч
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ)		
Внебольничная пневмония (ВП)		120/каждые 8 ч
<u>Высокая доза^б</u>		
оИКМТ, точно или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в		

^а Для пациентов с КК, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, предпочтительная длительность инфузии может быть 60 минут.

^б Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы 4.4 и 5.1.

^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы у детей с нормальной функцией почек (КК >50 мл/мин*

Показания	Возрастная группа	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
<u>Стандартная доза^а</u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	600 мг	5–60 ^б /каждые 12 ч
	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	5–60 ^б /каждые 8 ч
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	8 мг/кг	5–60 ^б /каждые 8 ч
	Новорожденные от рождения до < 2 месяцев ^б	6 мг/кг	60/каждые 8 ч
<u>Высокая доза^б</u> оИКМТ, точно или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^в	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	12 мг/кг до максимум 600 мг	120/каждые 8 ч
	Младенцы ≥ 2 месяцев до < 2 лет	10 мг/кг	120/каждые 8 ч

^а Для пациентов с КК, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, предпочтительная длительность инфузии может быть 60 минут.

^б Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению неонатальных и высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы 4.4 и 5.1.

^в Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

* Рассчитано по формуле Шварца (в мл/мин/1,73 м²) для пациентов детского возраста.

Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

Рекомендуемая длительность лечения составляет 5–14 дней для осложненных инфекций кожи и мягких тканей и 5–7 дней для внебольничной пневмонии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Нет необходимости коррекции дозы препарата у пожилых пациентов с КК > 50 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы требуется в случае КК ≤ 50 мл/мин, как указано в таблицах 3 и 4 (см. разделы 4.9 и 5.2).

Рекомендуемая длительность лечения составляет 5–14 дней для оИКМТ и 5–7 дней для ВП.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы у пациентов с нарушением функции почек – КК ≤ 50 мл/мин

Показания	КК (мл/мин) ^а	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
<u>Стандартная доза</u> Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 ч
	≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	ТСПН, в т.ч. гемодиализ ^б	200 мг	
<u>Высокая доза^в</u> оИКМТ, точно или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	> 30 и ≤ 50	400 мг	120/каждые 8 ч
	≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
	ТСПН, в т.ч. гемодиализ ^б	200 мг	

Показания	КК (мл/мин) ^а	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
-----------	--------------------------	-------------------	--

^а Рассчитано по формуле Кокрофта – Голта для взрослых. Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

^б Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Цефтаролина фосамил необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

^в Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы 4.4 и 5.1.

^г Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности.

Пациенты детского возраста

Рекомендации по дозе для новорожденных, младенцев, детей и подростков основаны на результатах фармакокинетического (ФК) моделирования.

Недостаточно данных, позволяющих привести рекомендации по коррекции дозы у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела менее 33 кг и у детей в возрасте от 2 до 12 лет с ТСПН.

Недостаточно данных, позволяющих привести рекомендации по коррекции дозы у пациентов детского возраста до 2 лет с умеренным или тяжелым нарушением функции почек или ТСПН.

Таблица 4. Доза у детей с нарушением функции почек – КК ≤ 50 мл/мин

Показания	Возрастная группа	КК (мл/мин) ^а	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
Стандартная доза Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ)	Подростки в возрасте от 12 до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	> 30 и ≤ 50	400 мг	5–60 ^в /каждые 12 ч
		≥ 15 и ≤ 30	300 мг	
		ТСПН, в т.ч. гемодиализ ^б	200 мг	
	Подростки в возрасте от 12 лет до	> 30 и ≤ 50	8 мг/кг до максимальной дозы 300 мг	5–60 ^в /каждые 8 ч

Показания	Возрастная группа	КК (мл/мин) ^а	Доза (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/кратность введения
Внебольничная пневмония (ВП)	< 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	≥ 15 и ≤ 30	6 мг/кг до максимальной дозы 200 мг	
<u>Высокая доза^б</u> оИКМТ, точно или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина ^г	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	> 30 и ≤ 50	10 мг/кг до максимум 400 мг	120/каждые 8 ч
		≥ 15 и ≤ 30	8 мг/кг до максимум 300 мг	

^а Рассчитано по формуле Шварца для пациентов детского возраста (в мл/мин/1,73 м²). Доза основана на КК. КК следует тщательно контролировать, а дозу препарата следует корректировать в соответствии с функцией почек.

^б Цефтаролин выводится при гемодиализе, поэтому препарат Цефтаролина фосамил необходимо вводить после выполнения гемодиализа в дни гемодиализа.

^в Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов. См. разделы 4.4 и 5.1.

^г Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

Способ применения

Внутривенно инфузионно. Длительность инфузии см. подраздел «Режим дозирования».

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цефтаролину фосамилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином;
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении всех бета-лактамов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности (иногда с летальным исходом).

У пациентов, принимающих бета-лактамы антибиотики, были зарегистрированы такие тяжелые кожные нежелательные реакции (SCARs), как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP).

У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Перед началом терапии препаратом Цефтаролина фосамил следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам. Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к цефалоспорином в анамнезе. Также препарат противопоказан пациентам, у которых ранее отмечались тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамовую структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

При развитии тяжелой аллергической реакции или тяжелых кожных нежелательных реакций (SCAR) необходимо прекратить введение лекарственного препарата и принять соответствующие меры.

Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*

При применении почти всех антибактериальных препаратов, в том числе цефтаролина фосамила, сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита, которые могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила. В этом случае необходимо прекратить терапию препаратом Цефтаролина фосамил, проводить поддерживающие мероприятия и назначить специфическое лечение инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

Пациенты с судорожным синдромом в анамнезе

Как и при применении других цефалоспоринов, в исследованиях токсичности цефтаролина наблюдалось развитие судорог при применении препарата в дозах, превышающих $C_{\max}$, в 7–25 раз. Опыт применения цефтаролина у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе ограничен, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата Цефтаролина фосамил у этой группы пациентов.

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса)

Положительный прямой антиглобулиновый тест (ПАТ) может быть получен на фоне применения цефалоспоринов. Частота положительного ПАТ у пациентов, получавших цефтаролина фосамил в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут каждые 12 часов, составила 11,2% в пяти объединенных исследованиях фазы 3 и 32,3% в исследовании, где цефтаролина фосамил назначался в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов. Ни у одного пациента с положительным ПАТ на фоне применения цефтаролина фосамила не выявлены признаки гемолиза. Однако, возможность развития гемолитической анемии на фоне применения цефалоспоринов, включая препарат Цефтаролина фосамил, нельзя исключить. Такую возможность необходимо учитывать у пациентов с анемией, наблюдающейся во время или после применения цефтаролина фосамила.

Нечувствительные микроорганизмы

При применении цефтаролина фосамила, как и других антибиотиков, может развиваться суперинфекция.

Ограниченность клинических данных

Эффективность терапии цефтаролина фосамилем взрослых пациентов с вторичной бактериемией была продемонстрирована на ограниченных клинических данных, включая отдельные сообщения об опыте пострегистрационного применения и данные ретроспективных исследований. Отсутствует опыт применения цефтаролина для лечения внебольничной пневмонии в следующих группах пациентов: пациенты с иммунодефицитом с тяжелым сепсисом/септическим шоком, тяжелой фоновой болезнью легких, пациенты с V классом риска по шкале PORT и (или) с внебольничной пневмонией, требующей искусственной вентиляции легких на момент постановки диагноза, с внебольничной пневмонией, вызванной метициллин-резистентными *S. aureus*, или пациенты, требующие интенсивной терапии. У таких пациентов применять препарат следует с осторожностью.

Нет опыта лечения цефтаролином осложненных инфекций кожи и мягких тканей в следующих группах пациентов: пациенты с иммунодефицитом, с тяжелым

сепсисом/септическим шоком, некротическим фасциитом, периректальным абсцессом и пациенты с ожогами третьей степени и обширными ожогами. Ограничен опыт лечения пациентов с инфекциями диабетической стопы. У таких пациентов применять препарат следует с осторожностью.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину

Существуют ограниченные клинические данные о лечении цефтаролином взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, и отсутствуют клинические данные о лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей при МПК к цефтаролину, равной 2 мг/л или 4 мг/л. Тем не менее рекомендации по дозировке препарата Цефтаролина фосамил для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 1 мг/л к цефтаролину, основываются на фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и симуляции (см. раздел 4.2). Препарат-Цефтаролина фосамил не следует использовать для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* с МПК > 4 мг/л к цефтаролину.

Пациенты детского возраста < 2 месяцев

Рекомендуемый режим дозирования препарата Цефтаролина фосамил, приведенный в таблице 2 для детей в возрасте < 2 месяцев, основан на фармакокинетическом и фармакодинамическом моделировании и симуляции.

Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия с цефтаролином не проводились.

В исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, или CYP3A4/5. В связи с этим вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Цефтаролин не метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450 *in vitro*, поэтому маловероятно влияние на параметры фармакокинетики цефтаролина при совместном применении с индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. *In vitro* цефтаролин не переносится эффлюксными транспортерами P-gp или BCRP.

Цефтаролин не ингибирует Р-gp, следовательно, взаимодействие с субстратами, такими, как дигоксин, не ожидается. Цефтаролин является слабым ингибитором BCRP, но данный эффект не имеет клинической значимости. Исследования *in vitro* показали, что цефтаролин не является субстратом, и не ингибировал транспортеры органических катионов (OCT2) и анионов (OAT1, OAT3) в почках; поэтому маловероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют активную почечную секрецию (например, пробенецид), или с препаратами, которые являются субстратами этих транспортеров.

Взаимодействие с другими антибактериальными препаратами

Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов (например, амикацина, азитромицина, азтреонама, даптомицина, левофлоксацина, линезолида, меропенема, тигециклина и ванкомицина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении цефтаролина фосамила у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не выявили неблагоприятного воздействия цефтаролина фосамила на беременность, роды или послеродовое развитие. Препарат Цефтаролина фосамил не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Данные о проникновении цефтаролина в грудное молоко отсутствуют. Однако, в связи с тем, что многие бета-лактамы выделяются с грудным молоком, в случае необходимости терапии препаратом Цефтаролина фосамил рекомендуется прекращение грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных не выявили неблагоприятного воздействия цефтаролина фосамила на фертильность.

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

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Цефтаролина фосамил на способность к вождению автотранспорта и управлению иными механизмами. Во время терапии могут возникать нежелательные реакции (например, головокружение), поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении

описанной выше нежелательной реакции следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, возникающими у $\geq 3\%$ из приблизительно из 3242 пациентов, получавших цефтаролина фосамил в клинических исследованиях, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, которые обычно были легкой или средней степени тяжести. Также могут возникнуть нежелательные реакции, связанные с *Clostridium difficile*, и реакции гиперчувствительности.

Более высокая частота появления кожной сыпи у азиатских пациентов (см. ниже) и более высокая частота положительной прямой пробы Кумбса (см. раздел 4.4) наблюдались в исследовании у взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, получавшие цефтаролина фосамил в дозе 600 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время клинических исследований и пострегистрационного применения цефтаролина фосамила.

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	<i>Нечасто</i> : колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Нечасто</i> : анемия, лейкопения, нейтропения*, тромбоцитопения
	<i>Редко</i> : эозинофилия*, агранулоцитоз*
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто</i> : гиперчувствительность / анафилаксия ^{1, 2} , отек губ и лица
Нарушения метаболизма и питания	<i>Часто</i> : гипергликемия, гипокалиемия
	<i>Нечасто</i> : гиперкалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто</i> : головная боль, головокружение
	<i>Нечасто</i> : судороги, энцефалопатия*
Нарушения со стороны сердца	<i>Часто</i> : брадикардия
	<i>Нечасто</i> : ощущение сердцебиения

Нарушения со стороны сосудов	Часто: флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота не известна: эозинофильная пневмония*
Желудочно-кишечные нарушения	Часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: повышение активности трансаминаз Нечасто: гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: сыпь, зуд Нечасто: крапивница
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина крови)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто: лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флебит, боль)
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто: положительная прямая проба Кумбса ¹ Нечасто: удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение международного нормализованного отношения

¹ См. раздел 4.4.

² См. раздел 4.3.

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении бета-лактамов, в том числе цефалоспоринов, были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (SCARs) (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, острый генерализованный экзантематозный пустулез) (см. раздел 4.4).

Сыпь

Сыпь часто отмечалась у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, получавших цефтаролина фосамил в дозе 600 мг как в виде внутривенной инфузии продолжительностью 60 минут каждые 12 часов (в объединенных исследованиях фазы 3), так и в виде внутривенной инфузии продолжительностью 120 минут каждые 8 часов. Однако в подгруппе пациентов монголоидной расы, получавших цефтаролина фосамил каждые 8 часов, сыпь отмечалась очень часто (18,5%).

Дети

Оценка безопасности у пациентов детского возраста основана на данных по безопасности 2 клинических исследований, в ходе которых 227 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей или внебольничной пневмонией получали цефтаролина фосамил. В целом, профиль безопасности цефтаролина фосамила у этих 227 пациентов был схожим с наблюдаемым у взрослых пациентов.

Кроме того, оценка безопасности у новорожденных и младенцев основана на данных по безопасности 2 исследований, в которых 34 пациента (возраст от рождения до 60 дней) получали цефтаролина фосамил; 23 из этих пациентов получили только одну дозу цефтаролина фосамила. В целом, нежелательные реакции, о которых сообщалось в этих исследованиях, соответствовали известному профилю безопасности цефтаролина фосамила.

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, г. 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

Ограниченные данные по пациентам, получавшим цефтаролина фосамил в дозах, превышавших рекомендуемые, показывают нежелательные реакции, аналогичные наблюдавшимся у пациентов, получавших препарат в рекомендуемых дозах. Относительные передозировки могли возникать у пациентов с умеренным нарушением функции почек.

Лечение

При лечении передозировки необходимо следовать стандартной медицинской практике. Цефтаролин можно удалить с помощью гемодиализа; в течение 4-часового периода диализа приблизительно 74 % полученной дозы выводилось с диализатом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; другие бета-лактамы антибактериальные средства; цефалоспорины и пены.

Код АТХ: J01DI02

После внутривенного введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и в отношении пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Механизм резистентности

Цефтаролин не активен в отношении штаммов *Enterobacterales*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие как KPC), металло-бета-лактамазы класса В или класса С (цефалоспорины AmpC). Резистентность также может быть связана с нарушением проницаемости клеточной стенки бактерий или с активным выведением антибиотика (эффлюкс). Микроорганизм может обладать одним или несколькими механизмами резистентности.

Перекрестная резистентность

Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспорином, могут быть чувствительны к цефтаролину.

Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью:

Chlamydophila spp.

Legionella spp.

Mycoplasma spp.

Proteus spp.

Pseudomonas aeruginosa

Взаимодействие с другими антимикробными препаратами

Исследования *in vitro* не выявили антагонизма при применении цефтаролина в комбинации с другими часто назначаемыми антимикробными препаратами (такими как амикацин, азитромицин, азтреонам, даптомицин, левофлоксацин, линезолид, меропенем, тигециклин и ванкомицин).

Чувствительность

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

Если локальная резистентность такова, что эффективность препарата в отношении некоторых инфекций становится сомнительной, необходимо обратиться за консультацией к эксперту.

Чувствительность к цефтаролину должна определяться с помощью стандартных методов. Интерпретацию результатов следует проводить в соответствии с локальными руководствами.

Таблица 5. Пограничные значения для определения чувствительности Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) представлены ниже

Микроорганизмы	Пограничные значения МПК (мг/л)	
	Чувствительные ($\leq S$)	Резистентные ($R >$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (показания кроме пневмонии)	1 ¹	$> 2^2$
<i>Staphylococcus aureus</i> (пневмония)	1 ¹	1 ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C, G	Примечание ³	Примечание ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	0,03

Энтеробактерии	0,5	0,5
----------------	-----	-----

¹ Относится к введению цефтаролина взрослым или подросткам (с 12 лет и от 33 кг) каждые 12 часов в виде 1-часовых инфузий (см. раздел 4.2). Обратите внимание, что нет данных по клиническим исследованиям применения цефтаролина для лечения ВП, вызванной *S. aureus*, для которых МПК цефтаролина составляет > 1 мг/л.

² Относится к введению цефтаролина для лечения оИКМТ взрослым или подросткам (с 12 лет и от 33 кг) каждые 8 часов в виде 2-часовых инфузий (см. раздел 4.2). Согласно данными фармакокинетического и фармакодинамического анализов есть основание полагать, что изоляты с МПК 4 мг/л можно лечить высокими дозами. *S. aureus*, для которых МПК цефтаролина составляет ≥ 4 мг/л, выделяются редко.

³ Чувствительность определяется по чувствительности к бензилпенициллину.

Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов

Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению), чувствительные к цефтаролину *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность цефтаролина.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus (включая метициллин-резистентные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Группа *Streptococcus anginosus* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*)

Streptococcus dysgalactiae

Грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Внебольничная пневмония

Грамположительные микроорганизмы

Streptococcus pneumoniae (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией)

Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы)

Грамотрицательные микроорганизмы

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Эффективность в отношении других значимых патогенных микроорганизмов

Клиническая эффективность цефтаролина в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтаролину в отсутствие приобретенных механизмов резистентности.

Грамположительные анаэробы

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные анаэробы

Fusobacterium spp.

Клиническая эффективность при вторичной bacteriemии

Ограниченное количество пациентов с вторичной bacteriemией было включено в клинические исследования, проводившиеся по показаниям осложненной инфекции кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонии. Среди 6 исследований среди взрослых 85/1446 (5,9 %) пациентов с осложненной инфекцией кожи и мягких тканей и 53/530 (10,0 %) пациентов с внебольничной пневмонией имели bacteriemию на исходном уровне, из которых 72 пациента получали цефтаролина фосамила. Частота клинического излечения у пациентов с вторичной bacteriemией составила 76,4 % в группе цефтаролина фосамила и 77,3 % в группе сравнения (азтреонам/ванкомицин для осложненной инфекции кожи и мягких тканей и цефтриаксон для внебольничной пневмонии). Частота клинического излечения у пациентов, не страдающих bacteriemией, составила 85,1 % и 82,2 % в группе цефтаролина фосамила и в группе сравнения (азтреонам/ванкомицин для осложненной инфекции кожи и мягких тканей и цефтриаксон для внебольничной пневмонии), соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) цефтаролина увеличиваются почти пропорционально дозе при однократном введении в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Не наблюдалось заметной кумуляции цефтаролина после многократного внутривенного введения в дозе 600 мг в течение 60 минут каждые 12 часов в течение 14 дней здоровым добровольцам с нормальной функцией почек.

Наблюдались аналогичные показатели системного воздействия (AUC), периода полувыведения цефтаролина ($T_{1/2}$) и клиренса цефтаролина после введения 600 мг цефтаролина фосамила здоровым добровольцам в объеме 50 мл каждые 8 часов в течение 5 дней в виде 5 минутной или 60 минутной инфузии, и время достижения максимальной

концентрации ($T_{\max}$) цефтаролина составило 5 минут после окончания инфузии цефтаролина фосамила для обеих продолжительностей инфузии. Среднее значение (SD) $C_{\max}$ цефтаролина составило 32,5 (4,82) мг/л при продолжительности инфузии 5 минут ($n=11$) и 17,4 (3,87) мг/л при продолжительности инфузии 60 минут ($n=12$).

Распределение

Степень связывания цефтаролина с белками плазмы низкая (примерно 20 %), цефтаролин не проникает в эритроциты. Медиана объема распределения в равновесном состоянии у здоровых взрослых мужчин после однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила, меченного изотопом, составила 20,3 л, почти как и объем внеклеточной жидкости.

Биотрансформация

В плазме крови под действием фосфатаз пролекарство цефтаролина фосамил быстро преобразуется в активный цефтаролин; концентрации пролекарства поддаются измерению в плазме, преимущественно, во время внутривенной инфузии. При гидролизе бета-лактамного кольца цефтаролина образуется микробиологически неактивный метаболит цефтаролин М-1. Соотношение средних значений AUC цефтаролина М-1 к цефтаролину в плазме крови после однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила здоровым добровольцам составляет примерно 20-30%.

Метаболизм цефтаролина протекает без участия изоферментов системы цитохрома P450.

Элиминация

Цефтаролин выводится, преимущественно, почками. Почечный клиренс цефтаролина примерно равен или немного ниже скорости клубочковой фильтрации в почках. Исследования транспортеров *in vitro* показывают, что активная секреция не способствует почечной элиминации цефтаролина. Средний период полувыведения цефтаролина у здоровых взрослых людей составляет примерно 2,5 часа. После однократного внутривенного введения 600 мг меченного изотопом цефтаролина фосамила здоровым взрослым мужчинам примерно 88 % радиоактивности обнаруживалось в моче и 6 % – в фекалиях.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Антимикробная активность цефтаролина, также как и других бета-лактамных антибиотиков, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрация цефтаролина остается выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфицирующего микроорганизма ($\%T > \text{МПК}$).

Почечная недостаточность

После однократной внутривенной инфузии 600 мг цефтаролина фосамила в течение 60 минут $C_{\max}$ цефтаролина в плазме составила $28,4 \pm 6,9$ мкг/мл, $28,2 \pm 5,4$ мкг/мл и $30,8 \pm 4,9$ мкг/мл у пациентов с нормальной функцией почек, нарушением функции почек легкой степени и нарушением функции почек средней степени тяжести, соответственно. $C_{\max}$ цефтаролина достигалась приблизительно через 60 минут после начала инфузии. AUC цефтаролина увеличивалась пропорционально степени нарушения функции почек и составила $75,6 \pm 9,7$ мкг•ч/мл, $92,3 \pm 25,3$ мкг•ч/мл и $114,8 \pm 14,1$ мкг•ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек, нарушением функции почек легкой степени и нарушением функции почек средней степени тяжести, соответственно.

Коррекция дозы препарата требуется детям, подросткам и взрослым пациентам, если $КК \leq 50$ мл/мин (см. раздел 4.2).

Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы при терминальной стадии почечной недостаточности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела менее 33 кг и детей в возрасте от 2 до 12 лет. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать коррекцию дозы у пациентов детского возраста до 2 лет с нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести, а также с терминальной стадией почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Исследования фармакокинетики цефтаролина у пациентов с нарушением функции печени не проводили. Так как цефтаролин не подвергается печеночному метаболизму в значительной степени, не ожидается, что нарушение функции печени будет существенно влиять на системный клиренс цефтаролина. Поэтому не рекомендуется корректировать дозу препарата у пациентов с нарушением функции печени.

Лица пожилого возраста

После однократного внутривенного введения 600 мг цефтаролина фосамила параметры фармакокинетики препарата были схожими у здоровых пожилых людей (≥ 65 лет) и здоровых молодых пациентов (18–45 лет). У пожилых добровольцев отмечено небольшое увеличение $AUC_{0-\infty}$ (на 33 %), что обусловлено, главным образом, возрастными изменениями функции почек. Не требуется коррекции дозы препарата у пожилых пациентов с $КК$ выше 50 мл/мин.

Пол

Параметры фармакокинетики цефтаролина были схожими у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола пациента.

Раса

Не наблюдалось существенных различий параметров фармакокинетики цефтаролина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам. Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от расы пациента.

Дети

Новорожденным, младенцам, детям и подросткам с массой тела менее 33 кг требуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-аргинин

6.2. Несовместимость

Этот лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор (концентрат) необходимо немедленно использовать, не хранить.

После разбавления

Приготовленный раствор для инфузий сохраняет стабильность в течение 24 ч при хранении в холодильнике (2-8°C). Разведенный раствор должен быть использован в течение 6 часов после перемещения из холодильника в условия комнатной температуры.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 400 мг или 600 мг действующего вещества во флакон вместимостью 20 мл (для дозировки 400 мг) и 30 мл (для дозировки 600 мг) из бесцветного стекла гидролитического класса I, укупоренный бромбутиловой или хлорбутиловой резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, с предохранительным пластиковым колпачком или без колпачка.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Для стационаров:

По 10, 25, 48, 100 флаконов и соответствующим количеством листов-вкладышей в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

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

При приготовлении и введении препарата необходимо соблюдать стандартные правила асептики. Каждый флакон предназначен только для однократного применения.

Порошок следует растворить в указанном в таблице ниже количестве растворителя (стерильной воды для инъекций).

Кол-во цефтаролина фосамила во флаконе	Кол-во растворителя	Концентрация полученного концентрата (мг/мл)	Кол-во концентрата, необходимое для получения дозы
Доза 600 мг			
600 мг	30 мл	20	30 мл
Доза 400 мг			
400 мг	20 мл	20	20 мл
600 мг	30 мл	20	20 мл
Доза 300 мг			
400 мг	20 мл	20	15 мл
600 мг	30 мл	20	15 мл
Доза 200 мг			
400 мг	20 мл	20	10 мл
600 мг	30 мл	20	10 мл

Полученный концентрат необходимо немедленно использовать, не хранить (время от начала растворения порошка до полного приготовления раствора для внутривенных инфузий не должно превышать 30 минут).

Для приготовления раствора для инфузий полученный концентрат встряхивают и переносят в инфузионный флакон, содержащий одну из перечисленных ниже совместимых инфузионных жидкостей:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- 0,45 % раствор натрия хлорида и 2,5 % раствор декстрозы,
- раствор Рингера лактат.

Раствор для инфузий можно приготовить путем добавления концентрата во флакон с инфузионной жидкостью объемом 50 мл, 100 мл или 250 мл, исходя из необходимого для пациента объема.

Объем инфузионной жидкости у пациентов детского возраста зависит от массы тела. Концентрация раствора для инфузий в процессе его приготовления и введения не должна превышать 12 мг/мл цефтаролина фосамила.

Приготовленный раствор для инфузий сохраняет стабильность в течение 24 ч при хранении в холодильнике (2-8°C). Разведенный раствор должен быть использован в течение 6 часов после перемещения из холодильника в условия комнатной температуры.

Неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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