ЛП-003660-200821

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИВЕКСТРО

Лиофилизат для приготовления концентрата

для приготовления раствора для инфузий, 200 мг

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» 200821 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** *Механизм действия* Тедизолид (активный метаболит тедизолида фосфата) представляет собой антибиотик класса оксазолидинонов с активностью преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактериостатическое действие тедизолида против таких видов микроорганизмов как *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Антибактериальное действие тедизолида обусловлено связыванием с субъединицей 50S бактериальной рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза белка. Тедизолид ингибирует синтез белка бактерий через механизм действия, отличный от такового для антибиотиков, не относящихся к классу оксазолидинонов, следовательно, перекрестная резистентность между тедизолидом и другими классами антибактериальных препаратов	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** *Механизм действия* Тедизолид (активный метаболит тедизолида фосфата) представляет собой антибиотик класса оксазолидинонов с активностью преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактериостатическое действие тедизолида против таких видов микроорганизмов как *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* Антибактериальное действие тедизолида обусловлено связыванием с субъединицей 50S бактериальной рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза белка. Тедизолид ингибирует синтез белка бактерий через механизм действия, отличный от такового для антибиотиков, не относящихся к классу оксазолидинонов, следовательно, перекрестная резистентность между тедизолидом и другими классами антибактериальных препаратов

135697

Старая редакция	Новая редакция
(пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, гликопептиды, липопептиды, стрептограмины, хинолоны, макролиды и тетрациклины) является маловероятной.	(пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, гликопептиды, липопептиды, стрептограмины, хинолоны, макролиды и тетрациклины) является маловероятной.
Механизм резистентности	*Механизм резистентности*
Организмы, устойчивые к оксазолидинонам за счет мутаций генов хромосом, кодирующих 23S рРНК или рибосомальные белки (L3 и L4), обычно имеют перекрестную резистентность к тедизолиду. Известно также, что появление гена хлорамфеникол-флорфениколовой резистентности (*cfr-ген*) формирует резистентность стафилококков и энтерококков к оксазолидинонам, фениколам, линкозамидам, плевромутилинам, стрептограмину А, 16-членным макролидам. У ограниченного количества протестированных штаммов *Staphylococcus aureus* наличие *cfr*-гена не приводило к резистентности к тедизолиду в отсутствие хромосомных мутаций. Это связано с наличием гидроксильной группы в молекуле тедизолида на позиции С5.	Организмы, устойчивые к оксазолидинонам за счет мутаций генов хромосом, кодирующих 23S рРНК или рибосомальные белки (L3 и L4), обычно имеют перекрестную резистентность к тедизолиду. Известно также, что появление гена хлорамфеникол-флорфениколовой резистентности (*cfr-ген*) формирует резистентность стафилококков и энтерококков к оксазолидинонам, фениколам, линкозамидам, плевромутилинам, стрептограмину А, 16-членным макролидам. У ограниченного количества протестированных штаммов *Staphylococcus aureus* наличие *cfr*-гена не приводило к резистентности к тедизолиду в отсутствие хромосомных мутаций. Это связано с наличием гидроксильной группы в молекуле тедизолида на позиции С5.
Спонтанные мутации, обуславливающие сниженную чувствительность к тедизолиду, возникают *in vitro* с частотой приблизительно 10^{-10}.	Спонтанные мутации, обуславливающие сниженную чувствительность к тедизолиду, возникают *in vitro* с частотой приблизительно 10^{-10}.
Спектр антибактериальной активности	Результаты масштабного исследования 36573 клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, протестированных в течение пятилетнего периода с 2015 по 2019 годы, продемонстрировали отсутствие чувствительности к оксазолидинонам только у одного клинического изолята MRSA (метициллин-резистентный
Ниже перечислены патогенные микроорганизмы, чувствительные к тедизолиду *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность тедизолида:	
Аэробные и факультативные	

135697

Старая редакция	Новая редакция
грамположительные бактерии - *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный [MRSA] и метициллин-чувствительный [MSSA] штаммы), - *Streptococcus pyogenes*, (группа А бета-гемолитические стрептококки), - *Streptococcus agalactiae* (группа В бета-гемолитические стрептококки), - группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*, - *Enterococcus faecalis.* Клиническая эффективность тедизолида в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к тедизолиду в отсутствие приобретенных механизмов резистентности: *Аэробные и факультативно анаэробные грамположительные бактерии* - *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентный и метициллин-чувствительный штаммы), - *Staphylococcus haemolyticus*, - *Staphylococcus lugdunensis*, - *Enterococcus faecium*. Тедизолид, как правило, не активен в отношении грамотрицательных бактерий. *Граница чувствительности* Минимальная ингибирующая концентрация определена Европейским комитетом по	штамм). У данного изолята *S. aureus* было выявлено изменение G2576T во всех 6 аллелях 23S рРНК, влияющее на связывание оксазолидинона и обуславливающее повышенные значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК), наблюдаемые для тедизолида (8 мг/л) и линезолида (32 мг/л). Никаких новых механизмов резистентности в данном масштабном исследовании не наблюдалось. Все остальные изоляты *S. aureus* ингибировались тедизолидом при значениях МИК ≤ 0,5 мг/л. *Спектр антибактериальной активности* Ниже перечислены патогенные микроорганизмы, чувствительные к тедизолиду *in vitro*, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность тедизолида: *Аэробные и факультативные грамположительные бактерии* - *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный [MRSA] и метициллин-чувствительный [MSSA] штаммы), - *Streptococcus pyogenes*, (группа А бета-гемолитические стрептококки), - *Streptococcus agalactiae* (группа В бета-гемолитические стрептококки), - группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*, - *Enterococcus faecalis.* Клиническая эффективность тедизолида в отношении перечисленных ниже патогенных

135697

Старая редакция	Новая редакция
определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:	микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований *in vitro* позволяют предполагать, что они чувствительны к тедизолиду в отсутствие приобретенных механизмов резистентности:

Микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л)	
	Чувствительные	Резистентные
Staphylococcus spp.	≤0,5	>0,5
бета-гемолитические стрептококки (A,B,C,G группы)	≤0,5	>0,5
группа *Streptococcus anginosus*	≤0,25	>0,25

Связь фармакокинетики и фармакодинамики

На модели инфекции у животных было показано, что отношение значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) к минимальной ингибирующей концентрации (МИК) коррелирует с активностью тедизолида.

Фармакокинетика

Тедизолид фосфат является исходным веществом, которое при помощи фосфатаз после внутривенного введения или приема внутрь преобразуется в тедизолид, микробиологически активное вещество. Далее рассматривается только фармакокинетический профиль тедизолида, поскольку после внутривенного введения системное воздействие тедизолида фосфата ничтожно мало. После многократного внутривенного применения один раз в сутки равновесные концентрации достигаются приблизительно в течение 3 дней при накоплении примерно 30% тедизолида (период

Аэробные и факультативно анаэробные грамположительные бактерии

- *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентный и метициллин-чувствительный штаммы),
- *Staphylococcus haemolyticus*,
- *Staphylococcus lugdunensis*,
- *Enterococcus faecium*.

Тедизолид, как правило, не активен в отношении грамотрицательных бактерий.

Граница чувствительности

Минимальная ингибирующая концентрация определена Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) и приведена в таблице:

Микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (мг/л)	
	Чувствительные	Резистентные
Staphylococcus spp.	≤0,5	>0,5
бета-гемолитические стрептококки (A,B,C,G группы)	≤0,5	>0,5
группа *Streptococcus anginosus*	≤0,25	>0,25

Связь фармакокинетики и фармакодинамики

На модели инфекции у животных было показано, что отношение значения площади

1135697

Старая редакция	Новая редакция
полувыведения тедизолида примерно 12 часов). Фармакокинетические параметры тедизолида после внутривенного применения 200 мг тедизолида фосфата один раз в сутки представлены в таблице:	под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) к минимальной ингибирующей концентрации (МИК) коррелирует с активностью тедизолида.
	Фармакокинетика
	Тедизолид фосфат является исходным веществом, которое при помощи фосфатаз после внутривенного введения или приема внутрь преобразуется в тедизолид, микробиологически активное вещество. Далее рассматривается только фармакокинетический профиль тедизолида, поскольку после внутривенного введения системное воздействие тедизолида фосфата ничтожно мало. После многократного внутривенного применения один раз в сутки равновесные концентрации достигаются приблизительно в течение 3 дней при накоплении примерно 30% тедизолида (период полувыведения тедизолида примерно 12 часов). Фармакокинетические параметры тедизолида после внутривенного применения 200 мг тедизолида фосфата один раз в сутки представлены в таблице:

Фармакокинетические параметры тедизолида*	Однократный прием	Равновесное состояние
C_{max} (мкг/мл)	2,3 (0,6)	3,0 (0,7)
T_{max} (ч)†	1,1 (0,9–1,5)	1,2 (0,9–1,5)
AUC (мкг×ч/мл)‡	26,6 (5,2)	29,2 (6,2)
CL или CL/F (л/ч)	6,4 (1,2)	5,9 (1,4)

* C_{max}, максимальная концентрация; T_{max}, время достижения C_{max}; AUC, площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время; CL, системный клиренс; CL/F, кажущийся общий клиренс

† медиана (диапазон)

‡ AUC представляет собой $AUC_{0-\infty}$ (AUC от момента 0 до бесконечности) для однократного применения и AUC_{0-24} (AUC от момента 0 до 24 часов) для многократного приема

Всасывание

Максимальная концентрация тедизолида в плазме крови достигается в конце первого часа внутривенной инфузии тедизолида фосфата.

Распределение

Связь с белками крови составляет приблизительно от 70% до 90%.

Средний равновесный объем распределения тедизолида у здорового взрослого человека после однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида фосфата варьировал от 67 до 80 л (приблизительно вдвое больше

Фармакокинетические параметры тедизолида*	Однократный прием	Равновесное состояние
C_{max} (мкг/мл)	2,3 (0,6)	3,0 (0,7)
T_{max} (ч)†	1,1 (0,9–1,5)	1,2 (0,9–1,5)
AUC (мкг×ч/мл)‡	26,6 (5,2)	29,2 (6,2)
CL или CL/F (л/ч)	6,4 (1,2)	5,9 (1,4)

* C_{max} – максимальная концентрация; T_{max} – время достижения C_{max}; AUC – площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время;

135697

Старая редакция	Новая редакция
общего количества воды в организме). Тедизолид проникает в межклеточную жидкость жировой ткани и скелетных мышц, при этом его воздействие аналогично воздействию свободного препарата в плазме крови. *Метаболизм* Тедизолида фосфат преобразуется в микробиологически активное вещество тедизолид с помощью эндогенных плазматических и тканевых фосфатаз. У человека не обнаруживается других значимых циркулирующих метаболитов, кроме тедизолида, на долю которого приходится приблизительно 95% от общей AUC радиоактивного углерода в плазме после однократного перорального приема тедизолида, меченого радиоактивным изотопом углерода C14. Не было отмечено распада тедизолида в микросомах печени человека, что указывает на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида. *Выведение* После однократного перорального применения тедизолида фосфата натощак выведение в основном осуществлялось через печень, при этом 82% дозы выводится через кишечник, а 18% почками, преимущественно в виде нециркулирующего и микробиологически неактивного конъюгата с сульфатом. Большая часть тедизолида (более 85%) выводится в течение	CL – системный клиренс; CL/F – кажущийся общий клиренс † медиана (диапазон) ‡ AUC представляет собой $AUC_{0-\infty}$ (AUC от момента 0 до бесконечности) для однократного применения и AUC_{0-24} (AUC от момента 0 до 24 часов) для многократного приема *Всасывание* Максимальная концентрация тедизолида в плазме крови достигается в конце первого часа внутривенной инфузии тедизолида фосфата. *Распределение* Связь с белками крови составляет приблизительно от 70% до 90%. Средний равновесный объем распределения тедизолида у здорового взрослого человека после однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида фосфата варьировал от 67 до 80 л (приблизительно вдвое больше общего количества воды в организме). Тедизолид проникает в межклеточную жидкость жировой ткани и скелетных мышц, при этом его воздействие аналогично воздействию свободного препарата в плазме крови. *Метаболизм* Тедизолида фосфат преобразуется в микробиологически активное вещество тедизолид с помощью эндогенных плазматических и тканевых фосфатаз. У человека не обнаруживается других значимых циркулирующих метаболитов, кроме тедизолида, на долю которого приходится приблизительно 95% от общей AUC радиоактивного углерода в плазме после однократного перорального приема

Старая редакция	Новая редакция
96 часов. Менее 3% введенной дозы тедизолида фосфата выводится почками и через кишечник в виде неизмененного тедизолида. **Фармакокинетика у различных групп пациентов** Исходя из популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют клинически значимые демографические или клинические факторы (включающие возраст, пол, расу, этническую принадлежность, массу тела, индекс массы тела и оценку функции почек или печени), которые влияют на фармакокинетику тедизолида. *Пациенты с нарушением функции печени* После однократного приема внутрь 200 мг тедизолида не наблюдалось клинически значимых изменений средних величин C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пациентов с умеренной (n=8) или тяжелой (n=8) печеночной недостаточностью (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек* После однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида 8 пациентам с тяжелой почечной недостаточностью при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м^2, C_{max} существенно не изменялась, а $AUC_{0-\infty}$ снижалась менее чем на 10% в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. Гемодиализ не приводит к	тедизолида, меченого радиоактивным изотопом углерода С14. Не было отмечено распада тедизолида в микросомах печени человека, что указывает на то, что тедизолид с малой вероятностью является субстратом для печеночных изоферментов цитохрома CYP450. Несколько сульфотрансфераз (SULT: SULT1A1, SULT1A2 и SULT2A1) вовлечены в биотрансформацию тедизолида. *Выведение* После однократного перорального применения тедизолида фосфата натощак выведение в основном осуществлялось через печень, при этом 82% дозы выводится через кишечник, а 18% почками, преимущественно в виде нециркулирующего и микробиологически неактивного конъюгата с сульфатом. Большая часть тедизолида (более 85%) выводится в течение 96 часов. Менее 3% введенной дозы тедизолида фосфата выводится почками и через кишечник в виде неизмененного тедизолида. **Фармакокинетика у различных групп пациентов** Исходя из популяционного фармакокинетического анализа, отсутствуют клинически значимые демографические или клинические факторы (включающие возраст, пол, расу, этническую принадлежность, массу тела, индекс массы тела и оценку функции почек или печени), которые влияют на фармакокинетику тедизолида. *Пациенты с нарушением функции печени* После однократного приема внутрь 200 мг

135697

Старая редакция	Новая редакция
значимому удалению тедизолида из системного кровотока, как было оценено у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (при рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2). У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется. *Пациенты пожилого возраста* Фармакокинетика тедизолида оценивалась в клиническом исследовании фазы I, проводимом у здоровых пожилых добровольцев (в возрасте 65 лет и старше, при этом, по меньшей мере, 5 пациентов были в возрасте 75 лет; n=14) в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля (от 25 до 45 лет; n=14) после однократного приема внутрь тедизолида 200 мг. Не отмечалось клинически значимых различий C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля. У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется. *Пол* Влияние пола на фармакокинетику тедизолида оценивалось в клинических исследованиях с участием здоровых мужчин и женщин, а также в популяционном фармакокинетическом анализе. Фармакокинетика тедизолида была схожей у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы тедизолида в зависимости от пола. *Дети* Безопасность и эффективность у детей в	тедизолида не наблюдалось клинически значимых изменений средних величин C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пациентов с умеренной (n=8) или тяжелой (n=8) печеночной недостаточностью (класс B и C по классификации Чайлд-Пью) в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек* После однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида 8 пациентам с тяжелой почечной недостаточностью при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м^2, C_{max} существенно не изменялась, а $AUC_{0-\infty}$ снижалась менее чем на 10% в сравнении с 8 здоровыми испытуемыми из группы контроля. Гемодиализ не приводит к значимому удалению тедизолида из системного кровотока, как было оценено у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (при рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2). У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется. *Пациенты пожилого возраста* Фармакокинетика тедизолида оценивалась в клиническом исследовании фазы I, проводимом у здоровых пожилых добровольцев (в возрасте 65 лет и старше, при этом, по меньшей мере, 5 пациентов были в возрасте 75 лет; n=14) в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля (от 25 до

135697

Старая редакция	Новая редакция
возрасте до 18 лет не установлена. Поскольку доступные данные о применении препарата Сивекстро у детей отсутствуют, препарат противопоказан пациентам до 18 лет (см. раздел «Противопоказания»).	45 лет; n=14) после однократного приема внутрь тедизолида 200 мг. Не отмечалось клинически значимых различий C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ для тедизолида у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами из группы контроля. У пожилых пациентов коррекции дозы тедизолида не требуется. *Пол* Влияние пола на фармакокинетику тедизолида оценивалось в клинических исследованиях с участием здоровых мужчин и женщин, а также в популяционном фармакокинетическом анализе. Фармакокинетика тедизолида была схожей у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы тедизолида в зависимости от пола. *Дети* Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлена. Поскольку доступные данные о применении препарата Сивекстро у детей отсутствуют, препарат противопоказан пациентам до 18 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Трофимова О.Б.

МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC Для документов * Москва * Общество с ограниченной ответственностью ОГРН 5087746440843

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000013

135697